UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953

N° 226

Contribution à l'Etude du problème de la superfœtation expérimentale

Travail effectué au Laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 30 Juillet 1953

PAR

Claude, Jean, Georges DROUVILLÉ

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Diplomé de Médecine Aeronautique

Né le 6 Juillet 1928 à PARIS

Examinateurs de la Thèse

MM. MAYER, Professeur ..... Président

FABRE, Professeur. ..... } Juges

PAUTRIZEL, Maître de Conférences, agrégé. } Juges

STOLL, Chargé de fonction d'agrégé ..... } Juges

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS

6, rue Sainte-Eugénie, 6

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953

N° 226

Contribution à l'Etude du problème de la superfœtation expérimentale

Travail effectué au Laboratoire d'Anatomie générale et d'Histologie

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 30 Juillet 1953

PAR

Claude, Jean, Georges DROUVILLÉ

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Diplomé de Médecine Aeronautique

Né le 6 Juillet 1928 à PARIS

Examinateurs de la Thèse

MM. MAYER, Professeur..... Président

FABRE, Professeur..... } Juges

PAUTRIZEL, Maitre de Conférences, agrégé. } Juges

STOLL, Chargé de fonction d'agrégé..... } Juges

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS

6, rue Sainte-Eugénie, 6

1953

D

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHÉBŒUF, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	[illegible]

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
	QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY, F.-J. TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LEVY, LAVIGNOLLE, MORETTI
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique)

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
	PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
	COUSTOU
Anatomie	CABANIE
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
	BABIN
Chimie analytique	LAUMONIER
Pathologie chirurgicale	VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire Principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE

Que ce modeste travail soit le témoignage de toute ma reconnaissance.

A MA FEMME

Témoignage de mon grand amour.

A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES ET AU PERSONNEL
DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE

A TOUS MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Professeur DUBREUIL,

Professeur honoraire d'Anatomie générale et d'Histologie,

Membre correspondant de l'Académie de Médecine,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Officier de l'Instruction publique.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A Monsieur le Medecin Général de 2e classe GALIACY,

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé

de la Marine et des Troupes coloniales,

Commandeur de la Légion d'honneur,

Croix de Guerre,

Médaille de la Résistance,

Officier d'Académie.

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON,

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé

de la Marine et des Troupes coloniales,

Médecin des Hôpitaux de la Marine,

Officier d'Académie,

Médaille d'argent de l'Education physique.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR STOLL,

Maître de conférence agrégé d'Histologie et d'Embryologie.

Docteur ès Sciences,

MONSIEUR LE DOCTEUR R. PAUTRIZEL

Maître de conférences agrégé,

Docteur ès Sciences,

Chef de Laboratoire au Centre de Prophylaxie antivénérienne,

Croix de Guerre,

Officier d'Académie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FABRE

Professeur de Physiologie

Directeur de l'Insttiut d'Education physique

Officier de la Légion d'honneur

Médaille militaire

Croix de guerre

Officier de l'Instruction publique

A NOTRE PRESIDENT

Monsieur le Professeur MAYER,
Professeur d'Histologie et d'Embryologie,
Officier d'Académie.

Qui nous a accueilli au Laboratoire d'Histologie et accepté de présider notre jury. Que ce travail soit le témoignage de notre profonde reconnaissance pour les joies qu'il nous a offertes en nous faisant entrevoir l'intérêt de la recherche scientifique.

Contribution à l'Etude du problème de la superfœtation expérimentale

PLAN

I. — INTRODUCTION.

Définition.

II. — OBSERVATIONS DE SUPERFECONDATION ET DE SUPERFŒTATION.

A) Observations.

B) Critiques.

III. — EVOLUTION D'UNE GROSSESSE NORMALE.

A) La progestation.

B) La gestation.

IV. — CONDITIONS DE LA SUPERFŒTATION.

A) Mécaniques.

B) Hormonales.

1 - Conditions de la fécondation.

2 - La vie libre de l'œuf.

3 - Nidation.

4 - Maintien de deux grossesses.

V. — TENTATIVES DE REALISATION EXPERIMENTALE DE LA SUPERFŒTATION.

A) Techniques utilisant la fécondation.

a) Rapprochement sexuel spontané.

b) Rapprochement sexuel expérimental.

B) Techniques évitant la fécondation.

C) Techniques utilisant la nidation différée.

D) Techniques utilisant une grossesse ectopique.

VI. — INTERET DE LA SUPERFŒTATION,

VII. — CONCLUSIONS,

INTRODUCTION

DEFINITION DE LA SUPERFŒTATION

Si, dans la plupart des cas de gestation gémellaire biv
telline, on peut admettre qu'il s'agit de deux ovules pro
venant du même cycle, fécondés par deux spermatozoïde
issus d'un même mâle, en un ou plusieurs coïts assez rap
prochés, il serait difficile, en revanche, d'admettre qu'il e
est ainsi pour toutes les grossesses gémellaires bivitelline
particulièrement lorsque les fœtus sont de tailles inégale
ou quand il s'agit d'accouchements séparés par des inter
valles plus ou moins longs.

Aussi, serons-nous amenés à parler dans certains cas d
superfœtation ou de superfécondation.

Avant de rapporter les cas de superfœtation possible
et de faire une mise au point des recherches qui ont ét
faites à ce sujet, disons ce qu'il faut entendre par super
fécondation et par superfœtation.

Il y a superfécondation quand les spermatozoïdes, pro
venant d'un ou de plusieurs mâles, fécondent successive
ment (généralement à de courts intervalles de temps
plusieurs ovules provenant de la même période d'ovulation

Il y a superfœtation, quand un ou plusieurs ovules, pro
venant de pontes différentes, sont fécondés et se dévelop
pent simultanément, chacun pour son propre compt
On peut même dire, d'une façon plus générale, qu'il y
superfœtation toutes les fois que deux gestations, d'âg
différent, évoluent simultanément chez une même femell

OBSERVATIONS DE SUPERFECONDATION ET DE SUPERFŒTATION

A. - **Observations.**

Les observations rapportant des cas de superfœtation sont nombreuses. Le problème de sa réalité a été soulevé depuis fort longtemps, et il faut remonter à l'antiquité pour en retrouver les premières références.

« Aristote cite comme exemple de superfœtation ce que les poètes racontent sur la naissance d'Iphiclès et d'Héraclès, frères utérins, qui eurent pour père l'un Jupiter, l'autre Amphitryon, et vinrent au monde à une nuit d'intervalle » (Jardin R., 1925).

Depuis, beaucoup d'auteurs décrivirent des cas qu'ils observèrent chez les animaux (poissons, mammifères) et même dans l'espèce humaine. Malheureusement, la plus grande partie de ces observations ne repose pas sur des bases scientifiques rigoureuses; et on est obligé de garder la plus grande réserve, quant à leur authenticité en tant que superfœtation.

Actuellement, si on ne peut nier systématiquement la possibilité de superfœtation dans certains cas, on ne peut non plus affirmer son existence, en ne se basant uniquement que sur les cas décrits.

Nous allons ici ne rapporter que quelques cas de superfœtation probable, ou de superfécondation parmi les plus typiques; on pourra en trouver de nombreux exemples dans les thèses de Codaccioni (1934) et de Pillon (1948).

La superfécondation étant une notion bien admise, nous ne donnerons qu'une seule observation, la plus classique : une jument, saillie successivement par un étalon et par un âne, met bas d'un poulain et d'un mulet (cf. COURRIER, 1945).

Par contre, nous allons rapporter plusieurs observations prises dans la littérature de ces dernières années, plaidant en faveur de la superfœtation.

OBSERVATION N° I (WEICHERT, 1942)

Rate de trois mois et demi, fécondée le 19 février 1940. Le 3 mars 1940, elle est mise à nouveau en présence d'un mâle, et le jour suivant, le 22e jour de gestation, elle donne naissance à une portée de 9 petits normaux.

Des spermotozoïdes sont trouvés dans le vagin. Le lendemain matin le mâle est retiré et la femelle continue à allaiter ses petits. On sacrifie l'animal au bout de 28 jours et on découvre dans la corne droite, 3 implantations. Un embryon est en voie de résorption, les deux autres correspondent à un développement de 15 jours et demi. Dans la corne gauche, un embryon est en voie de résorption, et 4 autres correspondent à un développement de 11 jours.

OBSERVATION N° II (FOEDERL, 1932)

Une femme de 34 ans avorte d'un fœtus vivant de 3 mois et demi avec son placenta, et deux jours après avorte d'une seconde masse placentaire du volume d'une noix. A l'examen histologique, le premier embryon est âgé de 16 semaines; il n'y a pas de cellule de LANGHANS dans le placenta. Le second embryon est âgé de 6 semaines et son placenta possède des cellules de LANGHANS.

Observation n° III (Wallon D. et Isidor P., 1950)

Une femme ayant fait plusieurs accouchements prématurés expulse à 3 jours d'intervalle un embryon âgé de 3 mois et demi à 4 mois, mort mais bien constitué, et un enfant vivant de 8 mois à 8 mois et demi, de 2.500 g. Une histérographie montre qu'il n'y a pas d'utérus double. L'examen histologique du placenta de l'embryon révèle la persistance de certain point du double revêtement ectoplacentaire, de cellules déciduales encore fusiformes sans agencement franchement épithéloïde en dallage.

Observation n° IV (Stowell, 1941)

Une souris met au monde le 15 octobre 6 petits normaux et le 31 octobre, 8 petits semblant normaux, mais dévorés au bout de 24 heures.

Observation n° 5 (Slaughter T. S., 1950)

Une vache met au monde 2 veaux à 6 semaines d'intervalle.

Observation n° VI (Slonaker J. R., 1934)

a) Une rate n'est retirée du mâle que la veille de mettre bas une portée de 5 petits; cette même femelle, restée isolée, met au monde 15 jours plus tard une nouvelle portée de 6 petits.

b) Une rate met au monde 9 petits, 4 mâles et 5 femelles. Dès la découverte de cette portée, le mâle est retiré. 14 jours après, on découvre une seconde portée de 3 petits; deux sont mangés par la mère, l'autre meurt.

Burrows (1941) a remarqué que dans 2 % des cas étudiés, des rates ou des souris, après un accouchement normal, mettaient à nouveau bas après un délai à peu près normal sans avoir vu le mâle après le premier accouchement. L'auteur admet que ces animaux, qui avaient été isolés avant le premier part, avaient été inséminés juste avant le terme et que les spermatozoïdes ont survécu dans les voies génitales jusqu'à la rupture folliculaire post partum, libérant les ovules qu'ils ont ainsi pu féconder (S. Bloch, 1952, n'admet pas cette survie des spermatozoïdes).

Le plus souvent, les auteurs ne se basèrent, pour admettre l'authenticité de la superfœtation, que sur un ou plusieurs faits anormaux, et ne pensèrent que rarement aux différentes causes qui peuvent amener le même effet.

L'on peut dire que trois grands critères furent invoqués pour justifier le diagnostic :

— Inégalité des fœtus in-utéro (cas des observations 1 et 2).

— Inégalité des fœtus à l'accouchement (cas n° 3).

— Accouchement à intervalles plus ou moins longs (cas 4-5-6).

B. - **Critiques.**

Il est bien évident que l'inégalité des fœtus in-utéro ou à l'accouchement peut avoir d'autres causes que la superfœtation, et tout d'abord la mort d'un fœtus in-utéro, l'utérus manifestant une grande tolérance à un fœtus mort, dans le cas de grossesse gémellaire (Kuntz, 1916). Cette inégalité peut être due, également, à un retard de développement de l'un des fœtus. Le diagnostic est, dans certains cas, étayé sur la différence de poids ou de taille entre les deux fœtus (Kemkes, 1921). Or, on trouve dans la

littérature, de nombreux exemples de nouveaux-nés, issus de grossesse gémellaire bivitelline, dont la différence de poids varie entre quelques grammes et deux kilos et même plus. Devrait-on conclure que toute gestation gémellaire bivitelline est une superfœtation ?

Un procédé communément employé pour évaluer l'âge d'un fœtus est la recherche des points d'ossification, particulièrement celui de l'extrémité inférieure du fémur. En vérité il semble difficile de concevoir qu'un facteur agissant sur le développement général, n'intervienne pas sur la chronologie du processus d'ossification.

L'accouchement à intervalle plus ou moins long de deux fœtus bien constitués semble, à notre avis, le fait le plus probant pour un tel diagnostic; cependant, chez plusieurs espèces, il peut exister un retard de nidation physiologique.

On trouve, chez le tatou (Patterson, 1913 *; Hamleti, 1932 *) des œufs fécondés au stade de blastocyte libre, qui restent plusieurs mois en sommeil avant de s'implanter. Il en est de même pour l'hermine (Watzka, 1940 *), la belette et la martre (Wright, 1942 *) et le vison (Hansson, 1947 *), chez qui la femelle peut même accepter une seconde fois le mâle après une semaine de gestation, présenter une seconde ponte, et une seconde nidation.

On trouve également des nidations différées chez la rate et la souris allaitantes; ce retard de nidation est proportionnel au nombre de petits allaités. La gestation se prolonge donc d'autant de jours que l'implantation du blastocyte libre est retardée; les petits de ces femelles sont normaux. (Lataste, 1887; Pincus, 1936; Turpeinen, 1943).

(*) Cf. Kehl 1950.

Expérimentalement, Chambon (1949), injectant de la progestérone en faible quantité avec un seuil de 0,10 mmg., provoque régulièrement des implantations différées chez la rate castrée.

Les mêmes résultats sont obtenus par Weichert (1940), avec de la gonadotrophine B et de la progestérone, chez la rate en lactation.

Les étiologies de la mort d'un fœtus ou du retard de son développement sont variées. L'infection, le traumatisme, l'existence de gênes léthaux sont capables de provoquer de tels désordres. Nous ne considérons ici que ceux qui mettent en cause un trouble endocrinien.

Mayer et Canivenc (1951), étudiant l'équilibre hormonal des grossesses post-partum chez la rate par la structure vaginale et la glande mammaire, montrent que celui-ci est différent suivant que la rate allaite de nombreux petits, ou n'allaite pas. Dans le premier cas, l'épithélium vaginal est bistratifié avec une couche de cellules hautes et mucipares, la glande mammaire est en phase secrétoire. Dans le second cas, l'épithélium vaginal est du type gestatif, et la glande mammaire, considérablement développée par la précédente gestation, présente des acini fermés.

Courrier (1945), Jost (1939), Kehl et Chambon (1948) ont étudié les besoins hormonaux chez la lapine et ils ont montré qu'il existe une proportionnalité entre les doses de progestérone injectées et le nombre d'implantations réalisées. En réalité, un mmg. de progestérone ne peut assurer à lui seul les phénomènes d'ovo-implantation et l'apparition physiologique du déciduome s'il n'est aidé par un œstrogène.

Les résultats de ces recherchent montrent combien le moindre défaut hormonal peut influencer la nidation de

tous les œufs ou seulement d'une partie d'entre eux. Dans la première expérimentation, si l'on admet que la prolactine est responsable, chez la rate, du maintien des corps jaunes, il semble que dans le cas de grossesse post-partum sans allaitement, elle ait une action lutéotrophique; qu'elle ait, s'il y a allaitement, une action surtout lactogène. Dans le second cas, la progestérone, en synergie avec un œstrogène, règle le moment et le nombre d'implantations.

EVOLUTION D'UNE GROSSESSE NORMALE

A. - La Progestation.

L'état progestatif se caractérise par un ensemble de phénomènes maternels et ovulaires bien synchronisé.

1 - Les principales modifications portent sur l'ovaire et le tractus génital.

L'ovaire porte des corps jaunes résultant de la métaplasie progestative des follicules ovariens rompus.

Le vagin subit des modifications variables suivant les espèces, caractéristiques chez le rat (épithélium multistratifié, cylindrique, mucipare).

L'utérus, durant la vie libre de l'œuf, subit de profondes modifications, que l'on met bien en évidence par l'artifice du rapprochement sexuel infécond, avec un mâle ligaturé, qui supprime les phénomènes ovulaires tout en conservant les phénomènes maternels. Les modifications de la muqueuse utérine sont représentées par des variations de structure de l'endomètre et des potentialités des cellules conjonctives. Ces modifications aboutissent à la formation de la dentelle utérine de Bouin et Ancel et aux réactions déciduales. Chez les espèces à nidation différée où le blastocyte reste pendant des mois dans la cavité utérine, l'endomètre semble pendant cette période au repos. Le myomètre s'hyperplasie et s'hypertrophie, la motricité utérine diminue considérablement

(Knaus, 1926), et l'ocytocine augmenterait encore cette inertie. Les modifications vasculaires se traduisent souvent par une hyperémie; chez la lapine, celle-ci est maximum quelques heures avant l'ovulation, et plus ou moins marquée suivant les territoires utérins (Bacsich, 1940).

La glande mammaire subit un développement du système lobulo-alvéolaire sans phénomènes secrétoires.

2 - Les phénomènes ovulaires pendant cette période progestative ou pré-implantatoire sont : le transit tubaire et la vie libre intra-utérine de l'œuf.

— Le transit tubaire, dont la durée varie suivant les espèces et suivant les parties de la trompe, est de 3 jours en moyenne (Dubreuil, 1946). Le mécanisme de la progression de l'œuf n'est pas encore bien élucidé; est-elle due : à l'appareil ciliaire ? à la couche musculaire ? ou à une aspiration tubaire ? La survie de l'œuf est variable suivant les espèces, néanmoins on peut dire que les réserves folliculaires ou les secrétions tubaires sont suffisantes pour assurer le transit de l'œuf jusqu'à son implantation.

— La durée de la période pré-implantatoire (l'œuf étant dans l'utérus) varie régulièrement suivant les espèces, 3 à 4 jours chez la Femme, la Lapine, le Rat, 7 jours chez la Chatte, 6 mois chez le Blaireau (nidation différée).

La répartition des œufs dans l'utérus se fait par espaces réguliers, chaque œuf étant suffisamment éloigné l'un de l'autre. Chez le Chat Courrier et Gros (1935) ont montré que les œufs peuvent passer d'une corne à l'autre, d'une façon bien équilibrée, ceci même si l'on a fait l'ablation d'un ovaire auparavant. Le mécanisme de ces nidations régulières demeure encore obscur, de nombreuses hypothèses ont été émises à ce sujet (S. Bloch, 1939; Vokaer, 1952; Mossman, 1937).

3 - La morphologie de l'implantation ovulaire est variable suivant les espèces. Chez la Brebis (Green et Winters, 1946 *), le Chat (Courrier et Gros, 1935), le Lapin (Boyd et Hamilton), l'implantation est superficielle, le blastocyte est dans la cavité utérine et finit par la remplir complètement.

Quand le blastocyte occupe une crypte de la muqueuse, et peu à peu obstrue la lumière utérine, l'implantation est excentrique [chez le Rat (Alden, 1945) et la souris (Snell, 1941)].

L'implantation interstitielle est réalisée lorsque l'œuf passe à travers l'épithélium utérin. Ce type se rencontre chez le cobaye (Boyd et Hamilton), le chimpanzé et la femme (Amoroso, 1942). Enfin, rappelons que l'orientation du blastocyte se fait tantôt en position mésométrale, tantôt en position antimésométrale, tantôt en position latérale.

Les aspects histologiques de l'implantation sont différents suivant les espèces. Le trophoblaste peut présenter soit une forme épithéliale, soit une forme syncytiale. Le déciduome peut être formé de cellules de différents types, et les relations entre trophoblaste et endomètre sont propres à chaque espèce.

Les œufs, au stade blastocytaire, étant dans la cavité utérine, et l'utérus ayant achevé sa transformation progestative, il est intéressant de savoir quel est le mécanisme qui régit le phénomène de l'implantation. L'œuf est-il capable de se nider seul ? ou l'utérus est-il seul responsable de l'implantation ?

— Si la responsabilité de l'ovo-implantation revient à l'œuf, celui-ci doit pouvoir s'implanter dans des territoires

(*) Boyd (J.-D.) et Hamilton (W.-J.).

ectopiques. De nombreuses recherches ont été faites tendant à démontrer cette hypothèse.

Nicholas (1947) obtient des implantations d'œufs de rate dans le mésentère et le duodénum. Fawcett, Wislocki et Waldo (1947) font des auto ou hétérotransplants d'œufs de souris dans la chambre antérieure de l'œil et dans la cavité péritonéale. Tous ces œufs ont un développement considérable du trophoblaste; ni le sexe, ni l'âge, ni les conditions endocriniennes ne semblent influencer ce développement.

L'œuf possède donc, par son trophoblaste, un pouvoir agressif indiscutable.

— D'autres recherches (Blandau, 1947) ont tenté de prouver que l'utérus était lui seul capable d'assurer l'implantation. Des fragments de verre ou de paraffine de la taille approximative d'un blastocyte sont introduits dans la cavité utérine de la Rate. 2 à 3 jours après l'œstrus, on constate qu'ils s'enfoncent dans les cryptes déciduales de la même façon que les œufs. Chez le cobaye, le phénomène est moins complet, et Alden et Smith (1949) n'obtiennent pas de déciduomes par l'introduction d'œufs d'oursins et de souris. En résumé, il ressort de ces expérimentations, d'une part que l'œuf est capable de s'implanter dans des territoires ectopiques, et que l'utérus est capable d'implanter des objets inertes.

— Or, si l'œuf montre dans les territoires extra-utérins une résistance non négligeable, il demande en territoire utérin des conditions strictes pour assurer son développement.

— Conditions chronologiques. Des transplantations d'œufs d'une lapine gravide dans un utérus de lapine pseudogestante montrent que ceux-ci ne peuvent s'implanter qu'entre le 7e et le 9e jour (Chang, 1951).

— Conditions de structure endométrale. S. Bloch (1952), au cours d'essais de superfœtation, constate que les œufs issus de la seconde ponte, trouvant une muqueuse utérine de structure gestative, ne s'implantent pas.

4 - Quel est le rôle de l'ovaire pendant la période progestative et pré-implantatoire ? Durant la vie de l'œuf dans l'oviducte, l'ovaire ne semble pas indispensable. Ancel et Vintemberger (1929) ont montré que la castration n'empêche pas l'arrivée des œufs, segmentés normalement, dans l'utérus. Il n'en est pas de même pour la survie de l'œuf dans l'utérus; la castration à cette époque entraîne la mort de l'œuf et l'involution des structures progestatives. Il semble donc exister une secrétion de l'épithélium utérin, qui, si elle se tarit, provoque la mort de l'œuf. Pincus (1936) pense que cette substance est du glutathion; S. Bloch (1939), une substance osmiophile.

— De même que la survie de l'œuf dans la cavité utérine, l'ovo-implantation nécessite la présence des ovaires. Le rôle des corps progestatifs a été admirablement mis en évidence par Fraenkel (1910). Alors que l'ablation ou la destruction de tous les corps jaunes empêche la grossesse, leur destruction partielle permet un certain nombre d'implantations (14 sur 27). Il en est de même pour le maintien de la structure progestative utérine.

5 - Quels sont les besoins hormonaux de la progestation ? Durant la vie libre du blastocyte, Chambon (1948 *) a montré, chez la lapine, que un mmg. de progestérone est capable de maintenir la survie des œufs, et qu'il n'existe pas de synergie d'économie. 0,75 mmg. plus 1 gamma d'œstradiol n'ont aucun effet.

— Pour l'ovo-implantation, l'équilibre demandé est différent; chez la lapine, Kehl et Chambon (1948) ont montré

(*) Voir Kehl et Chambon 1948.

qu'il existe une proportionnalité entre les doses injectées et le nombre d'implantations. L'ovo-implantation exige, chez la lapine, une synergie de nécessité (KEHL, 1950) entre progestérone et folliculine, mais à des proportions différentes que dans l'état gestatif. Dans le premier cas, F/P 1/1000; dans le second, F/P 1/700.

Chez la rate, il n'y a pas de proportionnalité entre le nombre d'implantations et les doses; en revanche, il existe un seuil, 0,50 mmg. de progestérone par jour. La synergie sera ici de F/P égal 1/500, c'est-à-dire 0,25 mmg. de progestérone et 0,16 gamma de folliculine (CHAMBON, 1949).

6 - Le mécanisme du maintien de l'état progestatif de l'ovaire est conditionné, nous l'avons vu, par le maintien des corps progestatifs, qui, eux-mêmes, sont sous la dépendance de l'hypophyse; en effet, l'hypophysectomie pratiquée lors de la progestation est toutes les fois nocive. L'hypophyse semble agir par l'intermédiaire de gonadotrophines (ROBSON, 1937). La gonadotrophine semble elle-même agir par l'intermédiaire d'un œstrogène sur les corps progestatifs car l'injection d'œstrogène, chez une lapine hypophysectomisée, maintient les corps jaunes. Chez la rate, MAYER et CANIVENC (1951) pensent que la prolactine est un facteur directement lutéotrophique.

Le mécanisme d'apparition des corps progestatifs est variable suivant que l'on considère les espèces à ovulation spontanée, Rat, Souris, Cobaye, Macaque, Femme, où le corps jaune fait suite à la rupture folliculaire et les espèces à ovulation provoquée, Lapin, Furet, Chat, où la rupture folliculaire et la métaplasie progestative sont déclanchées par le rapprochement sexuel, lequel provoque un réflexe neuro-hypophysaire.

B. - **La Gestation.**

1 - Les corps progestatifs de l'ovaire sont prolongés et

prennent le nom de corps gestatif. Leur nombre est toujours au moins égal au nombre d'œufs implantés. Chez certains animaux (Rat, Lapin), il n'y a pendant toute la gestation qu'une seule génération de corps jaunes, alors que chez d'autres (Femme), des corps jaunes accessoires peuvent apparaître, ou bien, comme c'est le cas chez la jument, il peut y avoir plusieurs séries de corps gestatifs ((Evans et Swezy, 1931).

L'appareil folliculaire reste en général au repos durant la gestation; cependant, chez la jument, on note une maturation des follicules, qui peuvent se rompre vers le 40e jour (Amoroso, Hancock et Rowlands, 1948).

L'utérus, durant cette période, subit des phénomènes de croissance, provoqués par sa distension. Dans la première partie de la grossesse, l'accroissement est régulier et la forme reste sphéroïdale, alors que vers la fin, la forme devient cylindrique, ce qui permet aux fœtus d'effectuer leur croissance dans les conditions optima.

La vascularisation subit également des modifications importantes qui sont en rapport avec le changement de forme de l'utérus. La quantité de sang passant dans la veine latérale de l'utérus diminue d'abord, puis, dès la transformation de l'utérus en cylindroïde, augmente à nouveau progressivement.

Les modifications endométrales ont été bien étudiées par Reynolds (1949). Au début de la grossesse, on note une hyperplasie importante de nombreuses cellules, lesquelles ne s'hypertrophient, qu'au moment du stimulus de distension. Le myomètre. comme nous l'avons vu dans la progestation, est dans la gestation, réfractaire pendant les deux tiers de la grossesse à l'action des ocytociques (Klein, 1934; Robson, 1934). Le vagin, chez le Rat, est caractéristique pendant la gestation; il présente des cellules hautes multi-

stratifiées et mucipares. La glande mammaire achève son développement lobulo-alvéolaire (Klein et Mayer, 1948-1949).

2 - Les placentas, qui ont été remarquablement étudiés par Grosser (1927) et Amoroso (1952), peuvent se diviser du point de vue histologique en différentes catégories : conjonctivo-chorial, endothélio-chorial, hémo-chorial et hémo-endothélial. Souvent, chez une même espèce, le placenta passe par plusieurs de ces stades (Mossman, 1926; Amoroso, 1952). Quant à la nutrition embryonnaire, elle peut se faire soit sous forme histotrophe, histolytique ou hémotrophe, suivant l'âge de la grossesse de l'espèce en cause.

3 - Les besoins hormonaux de l'état gestatif ont été particulièrement étudiés par Courrier (1945). Le rôle de la progestérone a été mis en évidence par son administration chez des lapines gestantes castrées. A des doses quotidiennes de 5 mmg. de progestérone pure, on maintient la grossesse pendant toute sa durée. Si on adjoint à la progestérone un œstrogène dans un rapport F/P 1/750, on obtient une synergie d'économie; 0,75 mmg. de progestérone pour un gamma de folliculine. Chez la rate, Courrier et Jost (1939), Canivenc et Mayer (1951) obtiennent le maintien de la grossesse avec des doses de 5 mmg. de progestérone et 5 gamma d'œstradiol, soit F/P 1/500.

Ces deux expériences montrent que le maintien de la gestation nécessite une synergie parfaite œstrogène-progestérone. Il semblerait donc que l'ovaire est responsable du maintien de la grossesse grâce à sa possibilité de secréter œstrogène et progestérone. Or si, chez la lapine, l'ablation bilatérale des ovaires ou la destruction au thermocautère de tous les corps jaunes entraîne l'avortement (Fraenkel, 1910; Knaus, 1930; Klein, 1934), chez le cobaye, la femme

et le rat, les phénomènes sont plus complexes et plus contradictoires.

Chez le cobaye, l'ablation des ovaires n'empêche pas la grossesse si celle-ci est pratiquée après le 15e jour (Loeb, 1923; Artunkal et Colonge, 1949).

Chez la rate, l'ovariectomie bilatérale au 12e jour provoque un arrêt de la gestation ou une dissociation fœto-placentaire; des fœtus peuvent survivre, mais présentent des malformations. L'épithélium vaginal perd ses caractères gestatifs et la glande mammaire subit une montée laiteuse (Courrier et Colonge, 1950; Mayer et Canivenc, 1951-1953).

4 - Ces résultats, en apparence contradictoires, nous amènent à poser un certain nombre de questions.

L'utérus est-il indispensable au maintien des corps jaunes ?

Klein (1938), extirpant, entre le 13e et le 20e jours, chez la lapine en gestation unilatérale, la corne gravide, provoque l'involution des corps jaunes et la maturation folliculaire. Il en est de même chez la rate et le cobaye.

On peut donc en déduire que la corne gravide est indispensable au maintien de l'état gestatif, mais par quel phénomène ?

Plusieurs facteués peuvent être tenus pour responsables.

a) La distension utérine. Klein et Mayer (1942-1944), par ligatures supra-vaginales, empêche un lot de Rates de mettre bas au jour prévu; l'examen des ovaires, après la date du terme, montre que l'état gestatif a disparu, la montée laiseuse apparaît. Au contraire, l'ouverture de la corne utérine au cours de la gestation, qui supprime la distension uté-

rine, n'empêche pas l'ovaire et la glande mammaire de conserver leur aspect gestatif.

b) Le fœtus. KLEIN (1934) a montré que l'ablation des fœtus seuls ne provoque pas l'involution des corps jaunes.

c) Le placenta maternel ou déciduome. MAYER et CANIVENC, créant un déciduome expérimentalement chez la lapine en gestation unilatérale, ne parviennent pas à prolonger les corps gestatifs.

d) Le placenta. HAMMOND (1950), DOWLING (1949), CHANG (1951), ont réussi à transformer une pseudo-grossesse chez une lapine, en grossesse normale par greffe d'œufs fécondés provenant d'une autre lapine.

MAYER et CANIVENC (1950), faisant des autogreffes de placenta dans la région juxta-ovarienne, ont constaté que l'ovaire et le vagin conservent leur aspect gestatif.

Le placenta, qui, rappelons-le, a une structure histologique de glande endocrine, assure donc le maintien des corps progestatifs.

Quelle est la substance lutéotrophe secrétée par le placenta ?

Chez la lapine, où l'hypophysectomie est constamment nocive pour la grossesse, sauf si on injecte un œstrogène (ROBSON, 1934), on pense que la substance placentaire est hypophysotrope, et que la folliculine est d'origine ovarienne.

Chez la femme, des cultures de tissu placentaire montrent qu'il y a sécrétion d'un facteur gonadotrope mis en évidence par injection à des rates impubères (GEY, 1938-1943). Cette élaboration hormonale se ferait surtout dans le cytotrophoblaste (WISLOCKI et BENNET, 1943).

Chez la rate, deux hormones sont capables de prolonger le corps jaune : la prolactine et l'œstrogène (KLEIN et MAYER, 1944-1945-1948-1951). Mais aucune expérience n'a encore pu démontrer l'élaboration par le placenta de ces deux hormones. Cependant, expérimentalement chez la rate hypophysectomisée et dont les ovaires sont soumis à l'action de la prolactine, l'œstrogène est lutéotrophe.

Nous avons vu que la castration était compatible chez certaines espèces avec la bonne marche de la gestation. Il faut donc, dans ces cas-là, chercher ailleurs que dans les ovaires l'équilibre endocrinien.

Le placenta ne semble pas sécréter de progestérone en quantité suffisante : on ne peut obtenir de déciduome dans la corne stérile d'une rate castrée au 12e jour (CANIVENC).

Enfin l'ablation des surrénales chez une rate gestante castrée ne change pas l'aspect obtenu par simple ovariectomie (MAYER, CAVINENC et DULUC).

En conclusion, nous pouvons dire qu'il existe constamment au cours de la gravidité un synchronisme parfait entre les phénomènes ovulaires et les phénomènes maternels, et que ce synchronisme est réglé par un équilibre endocrinien bien défini pour chaque espèce. Le moindre trouble hormonal peut provoquer des anomalies dans le développement de l'œuf ou la mort du produit de conception.

CONDITIONS
DE LA SUPERFŒTATION

Théoriquement, un certain nombre de conditions sont indispensables pour que se réalise la superfœtation. Certaines de ces conditions sont d'ordre mécanique, et s'admettent aisément, d'autres sont hormonales et beaucoup plus complexes.

A. - Conditions mécaniques.

Nous envisagerons successivement les espèces monodelphes (utérus normal et utérus bifide) et les espèces didelphes (utérus à col commun et utérus à col séparé).

1) Espèces monodelphes.

Un certain nombre d'espèces ne possède qu'un utérus, c'est le cas de la femme et des primates, la plupart sont unipares. Les conditions mécaniques de la superfœtation sont-elles compatibles ou incompatibles avec l'existence d'un seul utérus ?

a) Utérus normal.

La superfœtation n'est possible que si un spermatozoïde peut remonter les voies génitales et féconder un ovule, généralement dans le tiers externe de la trompe. Pour qu'il en soit ainsi, il faut que le gamete mâle ait le libre passage à travers l'utérus.

Or, chez la femme, la caduque réfléchie ne se soude à la caduque vraie qu'au début du 4e mois de grossesse. Il existe donc une période de 3 mois, durant laquelle une seconde fécondation est mécaniquement possible.

b) Utérus bifide.

Chez les espèces monodelphes, un certain nombre de malformations peuvent amener la formation d'un utérus bifide; l'embryologie nous aide à comprendre ce mécanisme. Chez la femme, les canaux de Wolf disparaissent et les canaux de Muller forment dans leur partie haute les oviductes; dans leur partie basse, il s'accolent sur la ligne médiane, la cloison les séparant se résorbe et la cavité utérine se forme. Si les canaux de Muller restent séparés, il se forme deux utérus (espèce didelphe).

Si la cloison médiane ne se résorbe qu'imparfaitement et qu'il persiste un éperon médian, il s'agit d'un utérus bifide.

Enfin, notons que le degré de malformation peut être exagéré (hémi-utérus ayant un développement inégal).

Dans les cas d'utérus bifide, il ne semble pas qu'il y ait de problème mécanique pour la superfœtation. La remontée des gamètes semblant toujours possible, quel que soit le degré de maturation de la première conception.

2) Espèces didelphes.

Lorsque les canaux de Muller restent séparés, il y a formation de deux cornes utérines bien distinctes, ce sont les espèces didelphes.

a) Utérus à col commun.

Lorsque l'utérus est bicorne mais que la partie inférieure est commune à ces deux cornes, comme c'est le cas chez la plupart des Carnivores, des Ongulés et du Cobaye, la

superfœtation n'est évidemment possible que si une seule de ces cornes est gravide. Il convient cependant de noter ici que chez ces espèces, les œufs peuvent passer aisément d'une corne à l'autre, par la partie commune de l'utérus. Courrier et Gros (1945), faisant une ligature chez une chatte au niveau de l'ostium utérinum, ont quand même constaté des implantations bilatérales. Ce phénomène peut gêner l'expérimentateur qui a intérêt à utiliser des espèces à col séparé chez lesquelles la répartition bilatérale des œufs ne peut avoir lieu lorsqu'un des deux ovaires a fourni les ovules.

b) Utérus à col séparé.

Si chaque corne utérine aboutit directement et séparément dans le vagin, le phénomène précédent ne peut plus se produire, et on peut réaliser, par ligature au niveau de l'ostium utérinum, des grossesses unilatérales chez le Lapin (Kehl, 1934). On retrouve cette même particularité anatomique chez le rat et la souris. Stowell (1941) a même montré que le sperme peut traverser l'utérus dans les 5 jours précédant la parturition chez la souris.

En résumé, on peut dire que la superfœtation est théoriquement et mécaniquement possible dans les espèces monodelphes à utérus normal avant un certain laps de temps, et dans les autres espèces, durant toute la gestation quand une seule corne est gravide.

B. - **Conditions hormonales.**

Nous allons successivement étudier les conditions du rapprochement sexuel durant la grossesse, de l'ovulation, de la perméabilité tubaire et utérine, de la fécondation, du transit de l'œuf, de sa survie, de l'apparition du déciduome, de l'insertion de l'œuf, et du maintien de deux grossesses.

1) **Conditions de la fécondation.**

a) Rapprochement sexuel pendant la grossesse.

Dans la grande majorité des espèces, le rapprochement sexuel au cours de la grossesse n'existe pas. Ce comportement est régi par un équilibre endocrinien folliculine-progestérone, mis en évidence par son action sur les récepteurs : glande mammaire, vagin, utérus.

Si nous prenons le cas de la chatte, étudié par COURRIER et GROS, on constate qu'au moment du rut, l'épithélium vaginal est épaissi (on compte environ 24 assises de cellules dont les plus superficielles sont cornées et les plus profondes réunies par des filaments de RANVIER), alors que durant la gestation il ne reste plus que 2 ou 3 assises sans filaments d'union.

Les expériences de VOTQUENNE (1934) ont bien montré, chez la rate, l'influence des doses de folliculine sur la kératinisation; à plus forte dose, la réaction vaginale est positive.

Il faut donc, qour qu'il y ait rapprochement sexuel, un équilibre hormonal précis, qui semble être dû à la prédominance de la folliculine sur la progestérone; condition qui ne se trouve pas dans la gestation normale de la plupart des espèces.

Notons cependant, qu'expérimentalement, l'injection d'hormone telle que la folliculine, la testostérone ou des gonadotrophines, peuvent provoquer le rut durant la gestation.

Enfin, il existe certainesespèces qui présentent des phénomènes de rut durant la grossesse : le vison (HANSSON, 1947), le lièvre (HEDIGER, 1948), la jument (AMOROSO, 1948).

b) Ovulation.

Le problème de l'ovulation durant la gestation est lié en partie à celui du rapprochement sexuel pendant cette période.

Dans le cas des espèces à ovulation provoquée comme le lapin, le chat, le furet, le rapprochement sexuel provoque la déhiscence folliculaire par réflexe neuro-hypophysaire. Dans le cas des espèces à ovulation spontanée, la ponte ovulaire a lieu lors de l'œstrus, lequel aboutit à l'acceptation du mâle.

Durant la gestation le cycle ovarien est généralement suspendu, cependant il est possible de voir des cycles s'ébaucher et même, parfois, aboutir à l'ovulation.

Chez la lapine, l'appareil folliculaire reste relativement quiescent pendant toute la durée de la gravidité. Chez le cobaye, le cycle est incomplet; il existe une certaine maturation folliculaire qui n'aboutit pas à l'ovulation (Bujard, 1947). Chez la jument, Cole (1931) note au 40e jour de grossesse une croissance des follicules dont quelques-uns peuvent se rompre. Il existe donc, chez la jument, un cycle complet durant la gestation. Chez le vison, il y a, comme nous le disions plus haut, non seulement rut et rapprochement sexuel, mais aussi ponte ovulaire.

La maturation folliculaire est donc possible durant la grossesse, le cycle peut même être complet et aboutir à l'ovulation.

c) Perméabilités tubaire et utérine.

Nous avons vu, en examinant les conditions mécaniques de la superfœtation, qu'un spermatozoïde peut toujours

(*) Boyd (J.-D.) et Hamilton (W.-J.).

remonter dans un utérus bicorne et pendant une bonne partie de la gestation dans un utérus simple; le mécanisme normal de la montée des spermatozoïdes ne semble pas subir de variation avec la gestation.

La vitesse moyenne, propre aux spermatozoïdes, est de l'ordre de 3 mm. par minute. Genell (1940) pense que le coït déclenche un réflexe sympathique qui provoquerait, par contraction du vagin et relâchement du col utérin, une ascension facilitée des spermatozoïdes.

Normalement, chez la femme, les spermatozoïdes rencontrent au niveau du col utérin une glaire transparente, filante, au pH alcalin, favorable à la migration (Seguy et Vimeux, 1933). Au contraire, en cas de gestation, il existe chez quelques espèces un bouchon muqueux au niveau du col qui rendrait difficile le passage dans l'utérus. Mais comme l'apparition de la glaire cervicale filante est contemporaine de l'ovulation, on peut admettre qu'il y a modification du bouchon muqueux permettant aux spermatozoïdes de franchir le col.

d) Fécondation.

La fécondation de l'ovule par le spermatozoïde ne semble pas exiger de condition hormonales spéciales, puisque le phénomène peut être reproduit in vitro (cf. Rock et Hertig *).

Il est donc peu probable que les conditions hormonales de la gravidité soient un obstacle à la fécondation d'un ovule, à condition que la rencontre des deux gamètes se fasse dans les délais normaux; car des retards de fécondation peuvent mener à la mort prématurée de l'œuf fécondé (Hammond, 1934; Blandau et Young, 1939).

Si l'évolution d'une grossesse ne paraît pas pouvoir empêcher le phénomène cytologique de la fécondation, il

reste à éliminer le rôle possible que l'état hormonal de la gestation peut jouer dans un éventuel retard de la rencontre des spermatozoïdes et de l'ovule.

2) **Vie de l'œuf.**

a) Transit de l'œuf.

Le transit tubaire est en moyenne de trois jours, le séjour des blastocytes dans l'utérus en moyenne de quatre jours.

Durant la vie tubaire de l'œuf, des expériences fort démonstratives ont prouvé que les ovaires ne sont pas indispensables. La destruction des corps jaunes peu après la fécondation permet quand même à l'œuf d'arriver dans l'utérus, normalement segmenté (Corner, 1928; Ancel et Vintemberger, 1929). Cependant, il semble qu'il existe une influence hormonale sur la rapidité de passage à travers la trompe puisque l'injection d'œstrogène accélèle le transit de l'œuf (Burdick, Pincus, 1935; Pincus et Kirsch, 1936).

Théoriquement donc, le transit tubaire doit pouvoir s'effectuer pendant n'importe quelle période de la vie sexuelle. Pincus (1936), déposant des œufs au stade de deux blastomères dans l'oviducte d'une lapine en phase œstrale, constate que ceux-ci se développent normalement jusqu'au stade de blastocyste.

b) Survie de l'œuf.

Dans l'utérus, où l'œuf séjourne plusieurs jours (3-4 chez la femme, la lapine, le cobaye, la souris, le rat; 5-6 chez le macaque; 7 chez la chatte et davantage pour les animaux à nidation différée tels que le chevreuil ou le blaireau), la présence des ovaires semble indispensable. En effet, la castration ou la destruction des corps jaunes à cette époque entraîne inévitablement la mort des œufs.

Chez la chatte, Courrier et Gros (1935-1936) ont montré que les glandes endométrales, sous l'influence de la progestérone, secrètent un embryotrophe, indispensable à l'œuf, mais dont la nature n'est pas connue. Pour Pincus (1937), il s'agirait du glutathion; pour S. Bloch (1939) et Alden (1947), ce serait une substance osmiophile.

La progestérone secrétée par les corps progestatifs des ovaires est donc nécessaire à l'œuf par l'intermédiaire de la muqueuse utérine : Pincus (1936) a montré que la surface de la dentelle utérine varie parallèlement aux doses de progestérone injectées chez une lapine castrée.

La possibilité de survie de l'œuf dans l'utérus semble donc plus difficile à admettre que son transit tubaire lors de la gestation, étant donné la synchronisation parfaite indispensable entre le développement de l'œuf et l'état de la muqueuse utérine.

3) **La nidation.**

a) Déciduome pendant la grossesse.

Les travaux de Loeb (1908) nous ont montré, chez le cobaye en phase lutéinique, que le passage d'un fil traumatisant l'endomètre, provoque la transformation des cellules du chorion utérin en cellules déciduales. Il est bien admis maintenant, que pour qu'il y ait déciduome, il faut, d'une part une irritation locale, et d'autre part une action sensibilisatrice d'un corps jaune de pseudo-grossesse ou de grossesse. L'apparition d'un déciduome durant la grossesse nécessite une chronologie bien précise. Les expériences sont faites sur des animaux pseudo-gestants ou en gestation unilatérale.

Chez la lapine, Courrier et Kehl (1930) ont montré que le fil traumatisant doit être passé du 5^{e} au 8^{e} jours, du 4^{e}

au 6e jours chez le cobaye (Loeb, 1908) et le rat (Allen, 1931).

La date de la réponse déciduale à l'irritation locale est variable suivant les espèces, mais très précise pour chacune d'elles. Chez la lapine, une irritation au 5e jour provoque une réponse au 8e jour (Kehl et Chambon, 1949).

Chez la rate, deux auteurs anglo-saxons (Alden et Smith, 1949) ont montré que le traumatisme d'une corne n'était pas indispensable à l'obtention d'une réaction déciduale, une injection par voie générale d'œstrogène suffit à la provoquer.

Kehl et Chambon (1948-1949), étudiant le phénomène chez la lapine, ont montré que chez cette espèce, contrairement à ce qui se passe chez le rat, il existe une synergie de nécessité de F/P = 1/1000 avec 1 mmg. quotidien de progestérone.

Le déciduome traumatique, analogue à la réaction déciduale obtenue au cours d'une grossesse, par l'agression trophoblastique, exige donc des conditions hormonales variables avec les espèces, et des délais précis.

La superfœtation, si elle existe, doit permettre l'apparition et l'évolution de déciduomes d'âge différent, puisque cette réaction conjonctive apparaît au cours de la nidation. L'expérimentation fournit-elle des arguments en faveur de la possibilité de coexistence de déciduomes successifs ? Kehl et Douard (1951) ont montré que l'on peut obtenir des réactions déciduales traumatiques successives, à condition que la quantité de progestérone présente soit suffisante. Mais Peckham et Greene n'ont pas réalisé de déciduome expérimental dans la corne stérile d'une rate en gestation unilatérale; ces auteurs supposent que ce n'est pas le déciduome déjà existant, mais le placenta fœtal,

qui élabore une substance empêchant la formation d'un nouveau déciduome.

b) Implantation.

Nous avons examiné, dans le chapitre traitant de l'évolution d'une grossesse normale, le déterminisme de l'ovo-implantation. Nous avons vu que si l'œuf peut ébaucher une implantation dans des territoires ectopiques quel que soit l'équilibre endocrine, il requiert, quand il est dans l'utérus, des conditions très précises de chronologie et de structure endométrale.

Le moment de l'insertion de l'œuf est à peu près superposable à celui de l'apparition du déciduome et les expériences de transplantation d'œufs ne réussissent que dans la mesure où cette chronologie est respectée (Chang, 1947-1951; Black, Otto et Casida, 1951; Hammond, 1950). Mayer et Klein (1946), réalisant des déciduomes expérimentaux chez la lapine, constatèrent que les blastocystes ne s'implantent que sur des régions dépourvues de déciduome.

4) **Maintien de deux grossesses.**

Les tentatives de superfœtation expérimentale réalisées, à notre connaissance, jusqu'à ce jour, ne sont jamais parvenues à faire coexister deux grossesses d'âge différent. Klein et Mayer (1946) ont montré que l'évolution de la seconde est contemporaine de l'involution de la première, chez la lapine.

La raison de cette incompatibilité entre gestation d'âge différent semble être dû à un équilibre endocrinien variable entre l'ovo-implantation et le besoin hormonal de la gestation. Chez la lapine, animal à synergie de nécessité, la gestation requiert un rapport folliculine-progestérone $F/P = 1/750$, alors que l'ovo-implantation exige un rapport $F/P = 1/1000$.

Cependant, l'observation de certaines espèces d'animaux sauvages semble nous apporter un démenti formel quand nous parlons d'incompatibilité entre deux grossesses d'âge différent. Hediger (1950) rapporte le comportement œstral, survenant chez le lièvre pendant la grossesse, aboutissant à l'acceptation du mâle, à l'ovulation et à la superimplantation. Hansson (1947) nous rapporte aussi des cas de superfœtation naturelle chez le vison.

Si nous ajoutons aux cas du vison et du lièvre les quelques exemples rapportés dans la littérature qui ne peuvent avoir d'autre explication que la superfœtation, nous devons admettre que l'état de nos connaissances actuelles en endocrinologie ne nous permet pas de comprendre le mécanisme hormonal ni de réaliser, jusqu'à maintenant, de superfœtation.

En résumé, nous pensons que parmi les conditions hormonales de la superfœtation, le rappochementr sexuel, l'ovulation, la perméabilité tubaire et utérine, la fécondation et le transit de l'œuf dans l'oviducte, durant la gestation, peuvent être réalisés. La survie de l'œuf dans l'utérus et sa nidation semblent poser un problème bien plus complexe. Nous allons nous appuyer, pour prouver que ces deux conditions peuvent être remplies, sur une expérience et sur une observation. Klein et Mayer (1946) ont obtenu une seconde implantation chez une lapine gravide *, et Weichert (1942) a observé, chez des rates allaitant, des retards de nidation différents dans les deux cornes. Enfin, si le problème du maintien des deux grossesses reste entier, nous pensons qu'une imprégnation hormonale inégale des deux cornes peut fort bien permettre à deux gestations d'âge différent d'évoluer simultanément chez une même femelle.

(*) Dans l'expérience de ces auteurs, le rapprochement sexuel a été obtenu après administration d'œstradiol au cours de la grossesse. Le coït a provoqué, chez la lapine, animal à ovulation provoquée, la rupture folliculaire et la naissance de nouveaux corps jaunes. Il s'établit un équilibre hormonal du type progestatif, favorable à la nidation, mais qui entraîne la disparition de l'équilibre endocrinien gestatif préexistant (en particulier les anciens corps jaunes, dits de gestation, involuent pendant que se développe un nouveau corps jaune progestatif).

LES TENTATIVES DE REALISATION EXPERIMENTALE DE LA SUPERFŒTATION

En donnant au début de ce travail une définition assez large de la superfœtation (deux grossesses d'âges différents évoluant simultanément chez une même femelle), nous avons voulu par là envisager non seulement la seule superfœtation naturelle qui est la fécondation de deux ou plusieurs ovules, provenant de pontes ovariennes différentes, et l'évolution des grossesses qui en découle, mais aussi, les superfœtations réalisées artificiellement.

L'intérêt de la superfœtation résidant surtout dans les problèmes endocriniens que posent l'évolution de deux gestations d'âges différents, nous avons été amené à étudier les différentes techniques permettant d'arriver à ce but. Nous étudierons donc successivement les techniques utilisant la fécondation, les techniques évitant la fécondation, les techniques utilisant la fécondation différée, et enfin, les techniques utilisant une grossesse ectopique.

A. - Techniques utilisant la fécondation.

C'est de beaucoup la technique qui paraît la plus rationnelle. Il s'agit de faire accepter à une femelle, déjà gestante, une seconde fois le mâle.

1) Rapprochement sexuel spontané.

Il existe chez plusieurs espèces un cycle ovarien qui persiste durant la gravidité. Nous avons vu que ce cycle ne

peut être qu'ébauché et donner lieu à une maturation folliculaire sans rupture (c'est le cas du Cobaye), ou au contraire évoluer et comprendre le rut, le rapprochement sexuel, l'ovulation et parfois la fécondation (c'est le cas du Vison).

Cole (1931) a noté, chez la jument, une maturation ovulaire atteignant un maximum au 40e jour, chaque follicule se transformant en un corps jaune. Cette maturation folliculaire correspond à une période de chaleur provoquant parfois l'acceptation du mâle.

Amoroso, Hancock, Rowlands (1948) ont tenté, en utilisant ce phénomène, de provoquer une superfœtation.

Deux juments pleines, chez lesquelles des follicules mûrs étaient perçus, reçoivent 1.500 U. I. de gonadotrophine chorionique et sont inséminées artificiellement. Quatre jours après, l'une avait avorté d'une grossesse gémellaire et il n'était pas retrouvé d'œufs dans la trompe de Fallope; l'autre n'avait pas avorté, présentait une grossesse dans l'utérus droit, et son ovaire gauche montrait des traces d'ovulation récente. Des œufs étaient retrouvés dans la trompe gauche mais n'étaient pas fertilisés.

Les auteurs pensent que cette non fécondation est dûe à un trouble d'ordre mécanique empêchant le sperme de remonter dans le tractus génital, soit parce que le col utérin n'était pas perméable, soit parce que le sac fœtal empiétait dans la corne non gravide.

Chez le vison, Hansson (1947) a observé un phénomène curieux qui aboutit parfois à de véritables superfœtations. Chez cette espèce, qui est à ovulation provoquée, la femelle en gestation depuis une semaine environ, peut s'accoupler une seconde fois et ovuler, ces œufs issus d'une seconde ponte peuvent être fécondés et s'implanter aux côtés de leurs aînés. Mais souvent, constate cet auteur, les blasto-

cystes issus de la première ponte sont dégénérés, et les premiers corps jaunes semblent déficients, comme le prouve le retard de nidation présenté par cet animal. C'est peut-être à cause de cette dégénérescence des blastocystes et des corps jaunes qu'il y a une seconde acceptation du mâle, quoiqu'il ait été trouvé parfois de véritables superfœtations.

2) **Rapprochement sexuel expérimental.**

La première difficulté que l'on rencontre, en tentant une superfœtation expérimentale par un procédé utilisant la fécondation est l'acceptation par la femelle d'un second coït. Nous avons vu que, le plus souvent, durant la gestation, il n'y avait pas de rapprochement sexuel; l'équilibre hormonal de la gestation ne se prête pas à l'acceptation du mâle. Il faut donc, pour provoquer chez une femelle un deuxième rut, un facteur provoquant un déséquilibre endocrinien transitoire et aboutissant à l'œstrus.

Diverses substances ont été utilisées pour obtenir le rut et l'ovulation; en particulier les hormones gonadotropes d'origine pituitaire ou placentaire, et les hormones œstrogènes et androgènes.

— Expériences utilisant des hormones gonadotropes en dehors de la gestation.

Ortavant, Thibault et Wintemberger (1949) utilisent la brebis en anœstrus pour essayer de provoquer l'ovulation au moyen de substances hormonales. Une injection intraveineuse de gonadotrophine occasionne le rut et l'ovulation au bout de trente heures.

Thibault, Laplaud et Ortavant (1948), utilisant aussi la brebis en anœstrus, obtiennent par injection d'hormone gonadotrope quelques cas d'ovulation.

Tuchmann-Duplessis et Pfeiffer (1949) ont montré qu'une goutte d'une solution de P. L. H. (pregnant luteizing hormon) ou de P. M. S. (pregnant mare serum), injectée dans la capsule de l'ovaire d'une souris, provoque entre la 15e et la 22e heure une croissance folliculaire.

Ruth, Lloid (1951), injectant à un lot de lapins immatures 10 U. R. de P. M. S. chaque semaine, avec un maximum de 30 U. R., ont observé la présence de plusieurs ovules lors de l'autopsie.

— Expériences utilisant les hormones gonadotropes pendant la gestation.

L'emploi des gonadotrophines sériques ou chorioniques a également été utilisé pendant la gestation, et ce sont Wislocki et Snyder (1931) qui, les premiers à notre connaissance, essayèrent de réaliser une superfœtation par l'emploi de substance gonadotrope.

Leur technique fut la suivante : Cinq jours après la fécondation d'une lapine, ils provoquèrent une deuxième ponte par injection intra-veineuse d'une substance gonadotrope, et en même temps pratiquèrent une insémination artificielle avec 2 cc3 de liquide spermatique prélevés dans le vagin d'une femelle qui venait d'être couverte. A l'autopsie, l'utérus renfermait des blastocystes, et les oviductes, des œufs en segmentation. Il y a donc eu début de superfœtation avec ponte et fécondation, mais la nidation n'a pas été réalisée.

Nous allons rapporter ici, dans ce chapitre traitant des techniques utilisant la fécondation, les expériences de Codaccioni (1934), lequel eut l'idée d'utiliser comme facteur provoquant une seconde ovulation, l'urine de femme enceinte.

Cet auteur fut inspiré par les résultats de la réaction de Friedman Brouha qui, chez la lapine gestante, provoque l'apparition de follicules hémorragiques. Il utilise trois techniques différentes :

1re technique : au 10e ou 15e jour de gestation, extirpation des embryons d'une des cornes; au 13e et 14e jour, injection intra-veineuse de 8 cc3 d'urine de 3e mois de gestation; au 15e jour, la lapine est remise en présence du mâle.

2e technique : Essai de fécondation artificielle par voie rétrograde.

3e technique : 8 heures après la seconde injection, essai de fécondation des ovules directement sur les ovaires.

Résultats : Aucune seconde gestation, la majorité des lapines avorte. L'échec de ces tentatives de superfœtation, et l'avortement de la majorité des lapines seraient dûs, d'après cet auteur, « à l'action trop violente en prolan A en maturation et de folliculine placentaire de l'urine ».

Lors de tentatives de superfœtation chez la lapine, nous avons pu obtenir un second coït avec des doses totales de 100 à 600 U. I. de gonadotrophine sérique en 2 et 3 jours.

Burdick, Crump (1951) constatent que l'injection sous-cutanée de 1,5 à 5 U. I. de gonadotrophine sérique chez la souris, durant la gestation, provoque l'ovulation mais n'intervient pas sur la bonne marche de la grossesse ni sur le nombre de petits ou sur leur poids.

— Expériences utilisant les œstrogènes ou androgènes en dehors de la gestation.

Mayer et Klein (1948) injectent à deux lots de lapines en anœstrus de poids différent 200 U. I. de benzoate de dihydrofolliculine par jour durant trois jours. Au bout de 48 à 72 heures, il y a acceptation du mâle chez les jeunes

femelles; le rapprochement sexuel ne produit pas de déhiscence folliculaire, alors que chez les lapines adultes le coït est suivi de grossesse. La même expérience peut être reproduite au moyen d'androgènes (Propionate de testostérone).

Une expérience de Sawier, Everett et Markee (1949) montre que, chez la Rate, l'injection d'œstrogène au 4e jour de gestation est suivie dans les 48 heures d'ovulation et d'accumulation de cholestérol dans les corps jaunes. Ces auteurs n'ont pas tenté de réaliser de superfœtation, mais les résultats de leurs recherches sont fort démonstratifs pour montrer la possibilité d'ovulation expérimentale durant la grossesse.

— Expériences utilisant les œstrogènes et androgènes pendant la gestation.

Klein et Mayer (1946) firent l'expérimentation chez la lapine. Au bout de 8 jours de gestation, une laparotomie est faite et l'une des cornes gravides est lavée au sérum hypertonique de façon à éliminer les blastocystes qu'elle contient. Quatre jours après, et pendant 1 ou 2 jours, chaque animal reçoit une injection de 150 à 200 U. I. de benzoate d'œstradiol. Les lapines sont remises au mâle qu'elles acceptent, et sont sacrifiées 9 jours après, soit 21 jours après le premier coït fécondant. Chez une lapine, l'autopsie montre que la première grossesse a involué (placenta et embryon en voie de dégénérescence) alors que la seconde grossesse évolue normalement.

Il y a donc eu, en employant des œstrogènes par voie générale, une acceptation du mâle, une nidation et même une évolution de la seconde grossesse. On peut se demander si l'involution de la première gestation n'est pas due à la quantité d'œstrogène injectée qui, comme l'ont montré

Courrier et Kehl (1933), est à la limite des doses abortives.

Les œstrogènes et les gonadotrophines ont donc été employés pour déclencher le rut, mais il s'agit de savoir si l'injection de ces hormones lors de la gestation n'est pas susceptible de provoquer la mort des fœtus ou l'avortement. La quantité d'hormone injectée doit être suffisante pour créer un déséquilibre endocrinien entraînant l'acceptation du mâle, mais ne doit pas dépasser une limite au-delà de laquelle ce déséquilibre endocrinien peut avoir une action nocive pour la gestation déjà existante.

Recherches personnelles

Le choix du matériel nous a été dicté par les considérations sur les obstacles de la superfœtation. Chez la Lapine, les conditions endocriniennes de la progestation caractérisant la vie libre de l'œuf et la nidation, et celles de la gestation, période de vie fixée de l'œuf, sont différentes. La grossesse dans cette espèce est très sensible au moindre déplacement de cet équilibre hormonal (la castration est constamment nocive, ainsi que la destruction des corps jaunes; les deux opérations conduisent inéluctablement à l'arrêt de la grossesse). L'administration d'œstrogène, ou l'apparition de nouveaux corps jaunes dans l'ovaire gestatif (Mayer, Courrier) aboutit, soit à la disparition de la grossesse, soit à des dissociations fœto-placentaires.

La Rate, au contraire, semble s'accommoder un peu mieux de certains déséquilibres endocriniens. C'est ainsi que la castration dans cette espèce est compatible avec l'évolution généralement partielle de la grossesse : des fœtus survivent, mais présentent souvent des malformations dus aux phénomènes de compression, résultant de la

TABLEAU SYNOPTIQUE DES TENTATIVES DE REALISATION DE SUPERFŒTATION EXPERIMENTALE PAR LA GONADOTROPHINE SERIQUE

N°s	1er bouchon vaginal	2e bouchon vaginal	Injections de gonadotrophine Sérique	DATE DES INJECTIONS		Sacrifié	1re gestation	2e gestation	Microscopiques
				1er Injection	2e Injection				
4251	6 févr.	14 févr.	100 U.I.	12 févr.	13 févr..	23 févr.			Ovaire : 2 Vagin : P.S.M.
4252	10 févr.		100 U.I.	16 févr.	17 févr.	25 févr.	4 insertions involuées		Ovaire : 1 Vagin : P.S.M.
4253	12 févr.	20 févr.	100 U.I.	18 févr.	19 févr.	28 févr.	insertion involuée		Ovaire : 2 Vagin : P.S.M.
4254	12 févr.	20 févr.	100 U.I.	18 févr.	19 févr.	28 févr.			Ovaire : 2 Vagin : P.S.M.
4255	12 févr.		100 U.I.	18 févr.	19 févr.	21 févr.	avorte		Ovaire : 1 Vagin : P.S.
4256	12 févr.		100 U.I.	18 févr.	19 févr.	26 févr.			Ovaire : 1 Vagin : M.
4258	13 févr.		100 U.I.	19 févr.	20 févr.	27 févr.	insertion involuée		Ovaire : 1 Vagin : M.
4259	16 févr.	24 févr.	100 U.I.	22 févr.	23 févr.	4 mars			Ovaire : 2 Vagin : P.S.M.
4260	19 févr.		100 U.I.	25 févr.	26 févr.	7 mars			
4261	24 févr.	4 mars	50 U.I.	1er mars	2 mars	12 mars	5 insertions involuées		Ovaire : 2 Vagin : M.
4262	24 févr.	4 mars	50 U.I.	1er mars	2 mars	12 mars			
4263	24 févr.		50 U.I.	1er mars	2 mars	12 mars	4 fœtus normaux		Ovaire : 1 Vagin : M.
4264	24 févr.		50 U.I.	1er mars	2 mars	12 mars			Ovaire : 2 Vagin : P.S.
4265	21 avril	29 avril	50 U.I.	26 avril	27 avril	9 mai			Ovaire : 2 Vagin : P.S.M.
4266	21 avril		50 U.I.	26 avril	27 avril	9 mai	4 fœtus normaux 2 insertions involuées		Ovaire : 1 Vagin : M.
4268	23 avril		50 U.I.	28 avril	29 avril	11 mai			Ovaire : 1 Vagin : P.S.M.
4269	23 avril	30 avril	50 U.I.	28 avril	29 avril	11 mai			Ovaire : 1 Vagin : M

LÉGENDE :

Ovaire : 2 = Deux types de corps jaunes.
Vagin : P.S. = Pavimenteux Stratifié.
M. = Mucifié.
P.S.M. = Pavimenteux Stratifié, repoussant les couches Mucifiées.

rétraction utérine (Courrier et Colonge, Mayer et Cavinenc). La Rate semble donc moins sensible que la Lapine aux variations hormonales. Or celles-ci sont inévitables lorsque l'on essaye de susciter le rut et l'ovulation au cours de la gestation.

Les méthodes que nous avons employées pour tenter d'obtenir la superfœtation sont les suivantes :

— La libération de l'une des cornes utérines de la Rate a été obtenue par lavage au sérum physiologique; celui-ci entraîne les œufs séournant dans l'utérus avant l'implantation et laisse perméables les lumières utérines et tubaires. En effet, la ligature tubaire couramment employée pour obtenir une corne utérine stérile ne peut être utilisée ici, car elle ne permettrait pas le transit des spermatozoïdes et de l'œuf.

— Le rapprochement sexuel et l'ovulation ont été tentés par l'administration 1° de gonadotrophine sérique dont l'administration provoque aux doses employées à la fois la rupture folliculaire et la libération d'œstrogène; 2° et par l'administration d'androgène (Testostérone). Cette dernière substance a été employée pour tenter de remédier à certains inconvénients de l'œstradiol. Celui-ci administré à la Rate gravide, provoque le rut et l'acceptation du mâle, mais la grossesse involue constamment. La testostérone provoque le rut, mais exerce une certaine action progestéromimétique (Klein et Parkes, 1937). Nous pensions que son utilisation permettrait l'acceptation du mâle sans action nocive sur la grossesse en cours.

Utilisation des gonadotrophines au cours de la grossesse

Nous avons suivi le processus d'expérimentation suivant : Des rates de race Wistar, dont la date du coït est connue par l'apparition du bouchon vaginal, ont une corne utérine lavée des blastocystes qu'elle contient; elles

reçoivent une administration de gonadotrophine +, sont remises au mâle et l'apparition du bouchon vaginal est vérifiée chaque jour. Ces animaux sont sacrifiés quelques jours avant la date présumée de la première mise bas.

Deux lots de rates ont été expérimentés.

1er lot : 9 animaux.

jour 0 - Premier bouchon vaginal;

jour 4 - Lavage de la corne gauche avec du sérum isotonique;

jour 6 - Injection de 50 U. I. de gonadotrophine sérique;

jour 7 - Injection intra-musculaire de 50 U. I. de gonadotrophine sérique.

Les jours suivants, le rapprochement sexuel est vérifié par l'apparition du bouchon vaginal. Les animaux sont sacrifiés entre le 14e et le 17e jour.

2e lot : 8 animaux.

jour 0 - Premier bouchon vaginal;

jour 3 - Lavage de la corne gauche au sérum hypertonique à 20 %;

jour 5 - Injection intra-musculaire de 25 U. I. de gonadotrophine sérique;

jour 6 - Injection intra-musculaire de 25 U. I. de gonadotrophine sérique et mise au mâle.

Les jours suivants, on vérifie le rapprochement sexuel par la présence du bouchon vaginal. Les animaux sont sacrifiés entre le 16e et le 18e jours.

(+) Nous avons utilisé l'Hormone Gonadotrope Roussel. Nous remercions ce Laboratoire, qui nous a fourni gracieusement les produits employés.

Résultats.

Macroscopiques :

Nous jamais obtenu de seconde gestation. Sur 17 animaux expérimentés, 8 ont présenté un second bouchon vaginal (4 sur 9 avec une dose totale de 100 U. I. de gonadotrophine, et 4 sur 8 avec une dose de 50 U. I.). La première grossesse a presque toujours involué (15 fois sur 17).

Microscopiques :

Les pièces prélevées à l'autopsie sont : les 2 ovaires, les 2 cornes utérines, le vagin et la glande mammaire.

L'aspect des ovaires est variable suivant les cas. Tantôt les gonades n'hébergent qu'un seul type de corps jaunes, volumineux, floride à grosses cellules turgescentes; il s'agit des corps gestatifs. Tantôt existent deux types de corps jaunes, les uns récents, très vascularisés et volumineux, les autres fripés, petits, envahis par de nombreuses fibrocytes et dont les cellules sont petites et irrégulières. Les premiers représentent les corps jaunes nouvellement apparus à la suite de l'administration de substances gonadotropes; les seconds sont les corps gestatifs involutifs.

La muqueuse vaginale, excellent témoin, chez la Rate, de l'équilibre hormonal, révèle des aspects variés.

Lorsqu'existe dans l'ovaire une seule génération de corps jaunes, celle des corps gestatifs, la muqueuse vaginale reste généralement du type gravidique, stratifié et mucipare. Mais, dans quelques cas, ces structures sont remplacées par un épithélium pavimenteux stratifié. L'équilibre hormonal a donc, dans ces cas, été déplacé en faveur de l'œstrogène, bien qu'il n'y ait eu ni rupture folliculaire, ni métaplasie progestative. Lorsque l'ovaire porte deux types de corps jaunes, la muqueuse vaginale est du type mixte, une couche profonde, pavimenteuse, stratifiée, quelquefois

kératinisée en surface, repoussant la couche superficielle de cellules mucifiées de la grossesse. L'apparition de nouveaux corps jaunes a donc bouleversé l'état hormonal de la gestation. L'examen des cornes utérines montre que, dans la plupart des cas, la grossesse a été arrêtée. Chez certains animaux, la corne droite où évoluait la grossesse n'héberge plus que quelques placentas plus ou moins involués (la survie de quelques fœtus est rare); généralement elle est vide ou abrite quelques déciduomes en état d'involution. Dans la corne gauche, lavée au 3e ou 4e jour, nous n'avons jamais pu déceler de blastocyste malgré les coupes sériées entreprises sur toute la longueur de la corne. Dans quelques cas, la coupe a révélé la présence de déciduome, généralement involutif, probablement dû à une insertion abortive d'un œuf qui avait échappé au lavage utérin.

La glande mammaire se développe et ses acini restent fermés lorsque les corps jaunes de grossesse ont survécu; elle est rudimentaire, et possède souvent des acini déplissés lorsque l'équiblire hormonal gravidique a disparu.

En résumé, si l'administration de gonadotrophine peut provoquer la rupture folliculaire et la naissance de nouveaux corps jaunes, ainsi que le rapprochement sexuel, comme en témoigne la présence du bouchon vaginal, l'examen histologique n'a pu démontrer l'existence d'un blastocyste résultant d'une fécondation +.

Utilisation des androgènes au cours de la grossesse

Nous avons utilisé des rates de race Wistar chez lesquelles l'acceptation du mâle était vérifiée par la présence d'un bouchon vaginal. Trois jours après, un laparotomie était faite et une corne utérine lavée avec environ 2 cc. de

(+) S. Bloch (1952) a obtenu des résultats analogues chez la souris à laquelle elle administre pendant la grossesse des gonadotrophines et de l'œstrogène, quant à l'évolution de la grossesse et à l'absence constante d'une nouvelle gravidité.

sérum isotonique. Sept jours après, soit 10 jours après le coït fécondant, chaque animal reçoit une seule injection intra-musculaire de 2,5 ou 5 mmg. de testostérone+ et est mis au mâle immédiatement après. Le rapprochement sexuel était vérifié chaque jour par la présence du bouchon vaginal. Les rates étaient sacrifiées entre le 15e et le 20e jour suivant le coït fécondant.

Résultats.

Macroscopiques :

Sur 5 rates ayant reçu 2,5 mmg. de testostérone, 2 ont présenté un second bouchon, l'une trois jours après l'injection, l'autre le lendemain. A l'autopsie, on ne notait aucune trace macroscopique de gestation, sauf dans un cas : celui d'une rate qui n'avait pas accepté le mâle la seconde fois et qui présentait 5 fœtus vivants et normaux dans la corne non lavée.

Sur 5 rates ayant reçu 5 mmg. de testostérone, 3 ont présenté un second bouchon vaginal, le lendemain de l'injection. Une rate qui avait accepté 2 fois le mâle à 11 jours d'intervalle possédait 6 fœtus vivants et normaux dans la corne non lavée et un fœtus vivant, de développement analogue à ceux de la corne opposée, dans la corne lavée; l'explication logique de ce phénomène réside dans le fait qu'un blastocyste, lors du lavage de la corne, a pu pénétrer dans une crypte de l'endomètre et réussir à s'y implanter. Les autres rates ne présentaient aucune trace macroscopique d'implantation.

Microscopiques :

Les ovaires gardent généralement leur aspect gestatif et les corps jaunes sont volumineux et florides. La muqueuse

(+) Nous avons utilisé la Testostérone Cyba.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES TENTATIVES DE REALISATION DE SUPERFŒTATION EXPERIMENTALE PAR LA TESTOSTERONE

Nos	1° Bouchon	2° Bouchon	Injection totale	Date de l'injection	Sacrifié	Résultats macroscopiques	
						1re gestation	2e gestation
4270	22 mai		2,5 mgr.	2 juin	17e j.	Insertions involuées.	
4271	28 mai		2,5 mgr.	7 juin	15e j.		
4272	28 mai		2,5 mgr.	7 juin	15e j.	5 fœtus normaux.	
4273	28 mai	11 juin	2,5 mgr.	7 juin	16e j.		
4274	28 mai	10 juin	2,5 mgr.	7 juin	16e j.		
4276	6 juin	17 juin	5 mgr.	16 juin	18e j.	5 fœtus normaux.	
4277	9 juin	20 juin	5 mgr.	19 juin	20e j.	6 fœtus normaux.	1 fœtœus normal de 20 jours.
4278	9 juin		5 mgr.	19 juin	20e j.		
4280	17 juin	28 juin	5 mgr.	27 juin	19e j.		
4281	20 juin		5 mgr.	30 juin	18e j.		

vaginale reste du type gravidique. Dans certains cas ,la grossesse disparaît même s'il n'y a pas eu de rapprochement sexuel; une nouvelle génération de corps jaunes apparaît, alors que la première génération involue et que la muqueuse vaginale, par la prolifération de sa couche basale, repousse les couches mucifiées de la grossesse. Dans d'autres cas, la grossesse subsiste dans la corne non lavée bien que l'animal ait subi un nouveau coït, comme le démontre la présence du bouchon vaginal.

Dans aucun cas, nous n'avons trouvé de blastocyste libre ou inséré dans la corne qui avait été libérée par lavage. Certaines de ces cornes portent des déciduomes, plus ou moins florides, probablement dûs à l'involution d'un œuf inséré, qui avait échappé au lavage de la corne.

Les techniques utilisant une seconde fécondation pour obtenir une superfœtation ont donc toutes échoué. L'injection de substances hormonales telles que l'œstrogène, la testostérone, la gonadotrophine ou l'urine de femme enceinte, semble suffisante pour provoquer une seconde ovulation, mais le déséquilibre hormonal ainsi réalisé, est soit trop important et devient nocif pour la grossesse en cours, soit trop transitoire et l'implantation ne se réalise pas; et si parfois elle se réalise, comme c'est le cas dans l'expérience de KLEIN et MAYER, il semble qu'il y ait incompatibilité hormonale entre les deux gestations.

B. - **Technique évitant la fécondation.**

Pour éviter l'effet peut-être nocif de l'administration par voie générale de substance hormonale, des auteurs ont pensé réaliser une superfœtation en transplantant des œufs fécondés d'un animal à un autre animal de même espèce, mais déjà gestant.

Avant de rapporter les expérimentations ayant pour but la superfœtation, nous allons envisager dans quelles conditions la transplantation d'œuf doit avoir lieu.

Les recherches de Chang (1951), Black, Otto et Casida (1951), Hammond (1950) montrent que la transplantation d'œufs fécondés d'une lapine gestante, chez une lapine en pseudo-grossesse, n'est possible, avec succès, qu'entre le 7e et le 9e jour. Au delà ou en deçà de ce délai, l'implantation ne se fait pas. Ces dates correspondent d'ailleurs à peu près avec celles de l'obtention du déciduome expérimental chez la même espèce.

Chang (1951) constate qu'il faut, chez la lapine non gestante, recevant des œufs de 6 jours, de fortes doses de progestérone pour obtenir l'implantation et la persistance de la gestation.

Nous avons vu plus haut qu'il faut, pour qu'il y ait implantation, des conditions bien précises de chronologie et de structure endométrale. Voyons si la transplantation d'œufs durant la gestation est possible.

Snyder (1936) fit l'expérience suivante : Une lapine pleine chez laquelle des embryons n'occupent qu'une corne de l'utérus, subit au 25e jour une injection d'urine de gestante afin de provoquer une nouvelle série de corps jaunes. En même temps, une autre lapine est mise au mâle. Cinq jours après le coït, un lavage de la corne et un transfert par pipette des blastocytes qu'elle contient est effectué dans la corne vide de la première lapine. Comme contrôle, quelques blastocystes sont également transférés dans l'utérus d'une troisième lapine en état de pseudo-grossesse. A l'autopsie on trouve chez la lapine pleine une nouvelle série de corps jaunes et une altération de la muqueuse utérine, mais pas d'implantation de blastocystes. Chez la lapine en pseudo-grossesse, l'implantation s'effectue.

Courrier (cf. 1945), tentant de produire une superfœtation chez une lapine en gestation unilatérale, introduit dans la corne stérile des blastocytes prélevés sur une autre

lapine. Cette tentative ne fut pas plus heureuse que la précédente.

Ces deux essais de superfœtation et les autres expériences faites sur l'ovo-implantation dans l'utérus semblent confirmer la nécessité de conditions bien précises, indispensables à la nidation.

Il est intéressant de rappeler ici une véritable expérience humaine de Wallace (1917). Celui-ci a réussi la transplantation in-utéro d'un œuf extra-utérin d'environ un mois. Il est difficile cependant de déduire de cette expérience des bases endocrinologiques précises. Il s'agit en effet d'une auto-transplantation d'un œuf humain d'un mois, donc déjà développé et dont le placenta est constitué, dans un utérus en phase gestative d'un mois également et dont la structure endométrale correspond chronologiquement au développement du placenta. Cette expérience très intéressante prouve qu'un utérus peut implanter un œuf bien développé et dont le placenta est formé.

C. - **Technique utilisant la nidation différée.**

La chronologie de la nidation est très précise pour chaque espèce. Cependant, dans certains cas, il peut y avoir des retards de nidation physiologiques.

Chez les femelles de certaines espèces sauvages, chevreuil (Keibel, 1902), tatou (Hamlett (1932 *), blaireau Watza, 1940 *), etc..., un retard de nidation existe et peut se prolonger plusieurs mois.

Chez les muridés et d'autres rongeurs comme le campagnol (Lataste, 1891), il existe un retard de nidation chez la femelle lactante, retard proportionnel au nombre de petits allaités.

Chez les espèces sauvages, il semble qu'il existe une période de repos gonadotrope. L'ablation des corps jaunes

(*) Cf. Kehl 1950.

chez le tatou (Hamlett, 1932 *) n'a aucun effet sur les blastocystes en sommeil libre dans la cavité utérine, mais a un effet nocif quand la nidation doit s'effectuer.

Il existe des espèces dont la nidation est retardée par la lactation (Rate, Souris). Le mécanisme endocrinien qui influence ce retard de nidation reste encore obscur. Krehbiel (1941), Weichert (1943 *), S. Bloch (1943 *), Turpeinen (1947 *), faisant des expériences sur des rats et des souris, concluent à une insuffisance folliculinique d'origine hypophysaire due à la diminution de la secrétion des facteurs F. S. H. et L. H. L'administration de folliculine, chez la souris lactante, tend à ramener à la normale le moment de l'implantation (S. Bloch, 1943 *).

Chambon (1949) constate que la progestérone en faible quantité, avec un seuil de 0,10 mmg., provoque des nidations différées chez la rate et permet l'évolution ultérieure de la gestation; alors que de fortes doses de progestérone (8 mmg.) ne provoque pas de nidation différée.

Il semble donc en résulter que l'implantation retardée chez la rate lactante serait dû à une hypoprogestéronémie.

S. Bloch (1952) a montré qu'au cours de grossesse chez la souris en lactation, la ligature tubaire empêchant la progression de l'œuf et sa pénétration dans l'utérus, permet d'obtenir la survie des blastocystes dans la trompe. Ceux-ci peuvent subsister à l'état libre pendant longtemps sans se nider alors que dans l'autre corne utérine, évoluent les grossesses résultant de la nidation normale des œufs fécondés.

S. Bloch a également obtenu la survie intra-utérine à l'état libre de certains blastocystes avec des injections de progestérone ou d'œstrogène chez la souris au début de la

(*) Cf. Kehl 1950.

grossesse. Les blastocystes libres voisinaient avec des embryons normalement implantés.

Il est donc possible que des œufs issus de la même ponte et de la même insémination s'insèrent à des moments différents, quelquefois éloignés les uns des autres. Lorsque des blastocystes, dont la nidation a été différée, s'insèrent, leur évolution sera très en retard sur celles des grossesses implantées à la date normale; ce décalage peut conduire à une superfœtation, car l'évolution simultanée de deux grossesses d'âge différent, bien que dans ce cas les deux types d'œufs soient issus de la même ponte.

Recherches personnelles

Nous avons tenté, avec R. Canivenc, de réaliser des superfœtations en utilisant la nidation retardée et l'imprégnation locale différente des cornes utérines chez la rate lactante. Nous supposons qu'en fournissant à l'une des cornes suffisamment de progestérone elle permettrait une implantation normale, alors que l'autre corne n'atteindrait ce stade que plus tardivement.

Marche de l'expérience : Des rates pleines sont mises quelques jours avant l'accouchement en présence d'un mâle. En général il y a rapprochement sexuel dans les 48 heures avant la mise bas. Dès l'apparition du bouchon vaginal, le mâle est retiré et la femelle laissée avec un nombre assez important de petits (8 à 14) de façon à provoquer un retard de nidation de 4 à 7 jours. Trois jours après le coït, une laparotomie latérale est faite et l'on injecte dans la paroi de l'une des cornes ou dans une trace ancienne d'insertion, de la progestérone à des doses variables (0,25 mmg. à 1 mmg.). On réalise une ou 4 injections séparées. L'animal est sacrifié 15 jours après le coït fécondant.

Résultats.

A l'examen macroscopique, les deux cornes portent des implantations ovulaires en nombre variable suivant les animaux. Dans un certain nombre de cas, les zones d'implantation paraissent de taille différente et ce fait semblait plaider en faveur d'un décalage des ovo-implantations. Mais l'examen microscopique ne révéla aucune différence nettement appréciable dans l'évolution des embryons de la corne traitée et de l'autre, ni dans celle des réactions déciduales. Néanmoins, cette technique semble pouvoir donner quelques résultats, mais il faut tenter d'obtenir un décalage suffisant entre les deux insertions pour pouvoir affirmer que l'expérience a réussi.

D. - **Technique utilisant une grossesse ectopique.**

La littérature médicale rapporte beaucoup de cas de grossesses ectopiques spontanées. Expérimentalement, il n'a pas été possible d'en obtenir.

Nicholas (1934) sépare l'oviducte de la corne utérine chez la Rate et ligature l'extrémité supérieure de la corne. Les œufs tombent ainsi dans la cavité péritonéale, et cet auteur a obtenu, dans quelques cas, des grossesses ectopiques où les œufs se sont nidés sur le ligament large et sur le mésentère.

Courrier (1941), castrant au 19e ours une lapine gestante, dont la corne droite seule gravide contenait 3 fœtus, et libérant une des poches amniotiques en supprimant le muscle utérin au pôle antimésométral, constate au 28e jour qu'un fœtus vivant et normal a son placenta greffé sur les anses intestinales alors que les autres fœtus, laissés dans la corne, sont morts aussitôt la castration et sont retrouvés avec leur placenta, libres dans la cavité abdominale.

De ces deux expériences on peut déduire que la grossesse ectopique est réalisable expérimentalement et que cette grossesse n'a pas besoin de la présence des ovaires pour évoluer normalement.

Courrier (1941) a réalisé une expérience remarquable montrant que l'équilibre hormonal de la gestation n'est plus nécessaire si le fœtus est en dehors de l'utérus.

Une lapine au 21e jour de gestation est opérée. On découvre 5 fœtus à gauche et 4 à droite. On effectue une ovariectomie bilatérale et on libère à droite trois fœtus par ablation du myomètre. Le lendemain 6 fœtus de 48 mm. sont expulsés et 8 jours après, à l'autopsie, on trouve un fœtus vivant de 85 mm. en dehors de l'utérus, alors que son placenta est resté fixé sur la corne droite. Les deux autres fœtus sont morts et trouvés avec leur placenta, dans la cavité abdominale.

La présence des ovaires et de ce fait l'équilibre hormonal de la grossesse, n'est donc pas nécessaire à un fœtus en gestation ectopique, même si son placenta est fixé sur la muqueuse utérine. Les données expérimentales que nous possédons jusqu'à présent nous ont montré que le principal obstacle à la réalisation expérimentale de la superfœtation est le déséquilibre hormonal provoqué par l'acceptation du mâle et l'apparition d'une nouvelle génération de corps jaunes. Les besoins hormonaux de la gestation et de la progestation étant différents, il est difficile de satisfaire ces deux conditions à la fois. Mais dans certains cas l'œuf fécondé s'insère sur des territoires ectopiques et, de ce fait, n'exige plus les rigoureuses conditions de sa vie intra-utérine. Si on pouvait obtenir expérimentalement une grossesse extra-utérine, il est possible qu'ultérieurement une nouvelle gravidité puisse s'installer dans l'utérus, car les conditions hormonales requises ne gêneraient pas la grossesse ectopique qui se poursuit indépendamment de l'équilibre hormonal.

INTERET DE LA SUPERFŒTATION

a) Renseignements sur les modifications de l'équilibre hormonal et la réalisation d'équilibres locaux.

L'intérêt de la superfœtation réside moins dans la démonstration expérimentale que dans les changements d'équilibres endocriniens qui en découlent. Nous avons vu que chaque époque d'une gestation exige un équilibre endocrinien bien précis. Chez la lapine, les besoins de l'ovo-implantation requièrent une synergie de nécessité entre folliculine et progestérone F/P = 1/1000 ou 1/1600, alors que des doses aux proportions de 1/750 maintiennent la gestation. Il y a donc une différence de besoin hormonal entre l'ovo-implantation et la gestation. Comment se réalisera un nouvel équilibre pouvant permettre à une gestation d'évoluer et à une implantation de se faire en même temps ? La progestation, l'ovo-implantation et la gestation sont des phénomènes fragiles et dont l'existence simultanée semble être incompatible; aussi sommes-nous amenés à envisager la possibilité d'équilibres locaux. En général, le tractus génital tout entier obéit à l'équilibre endocrinien du moment. Chez une lapine en gestation unilatérale, la corne vide subit les mêmes modifications endométrales que la corne gravide, seuls les phénomènes ovulaires viennent s'ajouter dans cette dernière (Kehl, 1934; Klein, 1934). Mais déjà, là, il est possible qu'il existe un équilibre local provoqué par l'implantation, dont la traduction histologique est le déciduome, lequel apparaît s'il y a excitation, c'est-à-dire dans la corne gravide, et n'apparaît

pas dans la corne vide; pourtant l'équilibre hormonal général est le même (*).

b) Renseignements sur le mécanisme de l'accouchement.

Le mécanisme de l'accouchement est actuellement encore fort mal connu. Le placenta semble jouer un grand rôle dans ce mécanisme.

Kirsch, 1938, introduisant chez une lapine gestante des boules de paraffine en remplacement des masses fœto-placentaire, constate qu'il y a expulsion de celles-ci au bout de 48 heures. Mais si on laisse en place les placentas, tout en supprimant les fœtus, la gestation se poursuit.

Heckel et Allen, 1939, constatent que chez la lapine, pour qu'il y ait mise bas, il est indispensable que les corps jaunes dégénèrent et ceux-ci ne régressent que si la folliculinémie diminue. Ces auteurs pensent que le placenta sécréte, chez cette espèce, de la folliculine dans la seconde partie de la gestation: son vieillissement entraînerait une diminution de la sécrétion de folliculine, provoquant la dégénérescence des corps jaunes responsable de la parturition.

La superfœtation, et surtout l'étude histologique des récepteurs lors du premier accouchement, doit donner des renseignements très précis sur le mécanisme hormonal de la parturition.

Si c'est le vieillissement du placenta, par action directe sur les corps jaunes ou par l'intermédiaire de l'hypophyse, qui déclenche l'accouchement, la présence de placentas jeunes en phase sécrétoire devrait avoir une action sinon inhibitrice, du moins de freinage.

(+) Kehl et Chambon admettent l'existence, chez la lapine, d'un certain équilibre hormonal local autour de la zone d'implantation. Il serait dû à une sécrétion placentaire d'œstrogène permettant l'implantation chez une lapine castrée, soumise uniquement à l'action de la progestérone.

Chez les espèces où la présence des ovaires n'est pas indispensable jusqu'à la fin de la gestation, le problème reste également obscur. Existe-t-il des équilibres endocriniens locaux intervenant sur le travail de l'accouchement ? Reynolds, 1949, pose d'ailleurs le problème en se demandant pourquoi, chez la lapine par exemple, les contractions débutent dans la région juta-vaginale où est implanté le premier fœtus, alors qu'elles n'intéressent pas encore la partie supérieure de la corne.

c) **Renseignements sur le mécanisme de la lactation.**

Au cours d'une grossesse normale, la glande mammaire développe son système lobulo-alvéolaire grâce à l'équilibre hormonal gestatif et à la synergie œstro-progestative (Cf. Mayer et Klein). Durant toute cette pééiode, les acinis se multiplient mais restent fermés; ils ne se déplissent que très peu de jours avant l'accouchement et la montée laiteuse a lieu au moment du part. Que se passerait-il si deux grossesses évoluaient chez le même animal ? Y aurait-il montée laiteuse lors d'une première mise-bas et la lactation s'installerait-elle malgré la présence d'un équilibre gestatif persistant ?

COMMENTAIRES

Jusqu'à présent, deux grandes techniques ont été utilisées pour tenter de réaliser une superfœtation. La première consiste à injecter par voie générale une substance hormonale provoquant le rapprochement sexuel et l'ovulation; la seconde utilise la transplantation d'œufs dans un utérus déjà gestant. Cette dernière technique, nous l'avons vu, n'a que peu de chance d'aboutir étant donné les conditions très précises de chronologie et de structure endométrale indispensable à l'ovo-implantation.

L'administration de substance hormonale par voie générale, occasionnant le rapprochement sexuel et l'ovulation, prête

à de nombreuses critiques. En effet, cette technique provoque, chez un animal déjà gestant, un équilibre hormonal nouveau, différent de celui de la gestation, qui peut être nocif à la grossesse en cours; équilibre hormonal nouveau, général et transitoire, ayant une même action sur tout le tractus génital.

S'il est aisé, dans ces conditions, d'obtenir l'ovulation, et, s'il est possible d'obtenir une seconde nidation, il semble difficile (et, à notre connaissance, aucun auteur n'y est parvenu) de maintenir les deux grossesses : car on a créé artificiellement un état progestatif chez un animal dont la gravidité demande exclusivement un état gestatif.

Il serait intéressant d'expérimenter avec cette méthode chez des cobayes. En effet, on peut penser que, chez cette espèce, où l'ablation des ovaires laisse évoluer la grossesse normalement, la maturation folliculaire, la métaplasie progestative et l'ovo-implantation n'ont peut-être pas d'influence sur la gestation déjà existante, bien que l'absence d'un équilibre hormonal, et la présence d'un équilibre différent de celui de la gestation normale, puissent avoir des répercussions différentes.

Il est possible que la superfœtation puisse se concevoir comme un état endocrinien composé d'équilibres locaux différents. Une imprégnation différente des cornes utérines doit pouvoir créer un état gestatif ou progestatif local, suffisant pour assurer aux phénomènes ovulaires et aux phénomènes maternels leur parfait développement et leur parfaite chronologie. Nous pensons ici à la magnifique observation de Weichert, 1942, et à l'explication qu'il en donne.

CONCLUSIONS

— La superfœtation distincte de la superfécondation peut être définie comme l'évolution chez le même individu de deux grossesses d'âge différent, provenant généralement de deux pentes ovulaires distinctes. Des exemples des deux phénomènes sont donnés.

— Après un bref rappel des corrélations endocrines de la grossesse, les conditions de la superfœtation sont examinées. Elles sont d'ordre mécanique et hormonal. Les premières exigent pour les spermatozoïdes la possibilité de remonter les voies génitales pour féconder les ovules, et pour l'œuf en voie de développement la possibilité de se fixer dans l'utérus pendant l'évolution d'une grossesse plus âgée. Les conditions hormonales réclament un équilibre endocrinien permettant à la fois le maintien de la première grossesse et la nidation des fruits issus de la deuxième fécondation.

— Les tentatives personnelles de réalisation expérimentale de la superfœtation ont porté sur les techniques recherchant la fécondation d'un ovule pondu pendant l'évolution d'une première grossesse et sur les méthodes employant les nidations différées. L'espèce utilisée est la Rate, dont l'utérus se compose de deux cornes à col séparé.

— La libération d'une des deux cornes utérines nécessaire pour abriter la deuxième grossesse est obtenue par lavage au sérum physiologique entraînant les œufs fécondés situés dans cette corne tout en sauvegardant la perméabilité tubaire et utérine.

L'acceptation du mâle et l'insémination pendant la grossesse ont été obtenues par l'administration de gonadotrophine sérique et de testostérone.

Les résultats sont variables quant à l'évolution de la première grossesse qui tantôt continue, tantôt est interrompue et présente des dissociations fœto-placentaires. Dans aucun cas, nous n'avons obtenu une nouvelle grossesse évoluant dans la corne utérine libre.

L'utilisation de la nidation différée au cours de la lactation chez la Rate permet peut-être d'approcher expérimentalement le problème. Nous avons tenté d'empêcher le retard de nidation des œufs dans l'une des cornes utérines en administrant de la Progestérone localement dans la paroi utérine. D'autres expériences seront nécessaires pour affirmer que dans la corne utérine traitée les œufs s'insèrent avant ceux qui évoluent dans l'autre corne.

En résumé : Il semble que, dans l'état actuel des choses, la superfœtation puisse être théoriquement réalisable.

1° En réalisant l'équilibre progestatif indispensable à la nidation de la seconde grossesse chez des animaux n'exigeant pas d'équilibre gestatif pour l'évolution de la première gestation;

2° En réalisant des équilibres hormonaux locaux permettant l'évolution simultanée, chez un même animal, d'une progestation et d'une gestation.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU : *Pour le Doyen.*
le 17 Juillet 1953,
L'Assesseur,
R. SIGALAS

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
G. MAYER

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 20 Juillet 1953.
Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

ALDEN (R.-H.). — *Anat. Rec.*, 1947, 97, 1.

ALDEN (R.-H.) et SMITH (J.). — *Anat. Rec.*, 1949, 103, 418.

ALLEN (W.). — *Anat. Rec.*, 1931, 48, 65.

AMOROSO (E-C.). — *Marshall's Physiology of Reproduction*, 1952, p. 127.

AMOROSO (E.-C.), HANCOCK (J.-L.) et ROWLANDS (I.-W.). — *Nature*, London, 1948, 161, 355.

ANCEL (P.) et VINTEMBERGER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, 852.

ARTUNKAL (T.) et COLONGE (R.-A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 1590.

BACSICH (P.) et WYBURN (G.-M.). — *Trans. Roy. Soc.*, Edinburgh, 11, 1940-1941, 60, 465.

BLACK (W.-C.), OTTO (G.) et CASIDA (L.-E.). — *Endocrinology*, 1951, 49, 237.

BLANDAU (R.-J.). — *Anat. Rec.*, 1947, 97, 322.

BLOCH (S.). — *J. Endocrinol.*, 1939, 1, 399.
— *Actes Soc. Helv. Sc. Nat.*, 1940, 120, 176.
— *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissensch.*, 1948, 4, 309.
— *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1951, 52.
— *Schweizerische Dedizinische Wochenschrift*, 1952, 82, 632.

BOYD (J.-D.) et HAMILTON (W.-J.). — *In* PARKES (A.-S.), *Marshall's Physiology of Reproduction*, pp. 1-110.

BUCHANAM-SCHMITH. — *J. of Anat. and Path.*, 1927, 61, 329.
— *J. of Anat. and Phys.*, 1927, 62, 100.

BUJARD (E.). — *C. R. Assoc. Anat.*, 1947, 34, 91.

BURDICK (H.-O.) et PINCUS (G.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 1935, 111, 201.

BURDICK (H.-O.) et CRUMP (M.). — *Endocrinology*, U.S.A., 1951, 48, 273.

BURROWS (H.). — *Biological Actions of Sex Hormones*, Cambridge Univ. Press, 1949.

CANIVENC (R.). — Thèse Bordeaux, 1953.

CANIVENC (R.) et MAYER (G.). — *C. R. Assoc. Anat.*, 1950, 37, 27.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 710.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 1692.

CHAMBON (Y.). — *C. R. Soc. Biol.*, 949, 143, 753.

CHANG (M.-C.). — *In Fertility et Sterility* (P Hœber, éd., N.-Y.), 1951, 2, 205.
— *Endocrinology*, 1951, 48, 17.

CODACCIONI (J.). — Thèse Alger, 1934.

COLE (H.-H.), HOWEL et HART. — *Anat. Rec.*, 1931, 49, 199.

CORNER (G.-W.). — *The Amer. Journ. of Physiol.*, 1928, 86, 74.

COURRIER (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 820.
— *Endocrinologie de la gestation* (Masson, éd., Paris), 1945.

COURRIER (R.) et COLONGE (R.-M.). — *C. R. Acad. Sc. Fr.*, 1950.

COURRIER (R.) et GROS (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 5.

COURRIER (R.) et JOST (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 726.

COURRIER (R.) et KEHL (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 104, 1180.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 1317.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 140.
— *C. R. Soc. Biol.*, 938, 127, 529.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 188.

DESCLIN (L.). — *Endocrinology*, 1947, 40, 14.

DOWLING (D.-F.). — J. Agricult. Sc., 1949, 39, 374.

DUBREUIL (G.). — *Les trompes de Fallope chez la femme* (Vigot, éd.), Paris, 1946.

Evans (H.-M.) et Swezy (O.). — *Mem. Univ. California*, 1931, 9, 119.

Fawcet (W. don), Wislocki (G.-B.) et Waldo (Ch.-M.). — *Am. J. Anat.*, 1947, 947, 81, 413.

Foerdel (V.). — *Arch. f. Gynäck.*, 1932, 148, 653.

Fraenkel (L.). — *Arch. f. Gynäck.*, 1910, 91, 705.

Genell (S.). — *Ergebnisse der Physiologie*, 1940, 43, 371.

Gey (G.-O.), Seegar-Jones (G.-E.) et Hellman (L.-M.). — *Science*, 1938, 88, 306.

Grabherr (A.). — *Wien. Tierärztl. Monasschr.*, 1948, 35, 285.

Grosser (O.). — *Fruhentwicklung Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Saugetiere* (Bergmann, éd., Munchen), 1927.

Hammond (J.). — *Anales de la Facultad de Medicina*, 1950, 35, 810.

Hansson (A.). — *Acta Zoologica* (Suède), 1947.

Heckel et Allen (W.). — *Endocrinology*, 1939, 24, 137.

Hediger (H.). — *Physiol. comparée Œcol.* (Pays-Bas), 1948, 1, 46.

— *Wild Animals is Captivity. Butterworths Sc. Publ.*, London, 1950.

Jardin (R.). — *Bull. Soc. d'Obst. et de Gynéc. de Paris*, 1925, 14, 444.

Jost (A.). — *Ann. Physiol*, 1939, 15, 1065.

Kehl (R.). — Thèse médecine, Alger, 1934.

— *Bulletin de l'Association des gynécologues et obstétriciens de langue française*, 1950, 2, 76.

Kehl (R.) et Chambon (Y.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 675

— *C. R. Soc. Biol*, 1948, 142, 676.

— *C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 698.

— *C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 1169.

Kehl (R.), Douard (Th.) et Lafranchi (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 1161.

KEHL (R.), LOPEZ (C.) et JIMENEZ (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 444.

KEHRER (E.). — *Zentrabl. Gynäck.*, 1951, 73, 487.

KEIBEL. — *Arch. f. Anat. u. Physol. Anat. Abt.*, 1902, 292.

KEMKES (H.). — Thèse de Wuerzburg, 1921, 34, 93.

KIRSH (Ralph-E.). — *Amer. J. Physiol.*, 1938, 122, 86.

KLEIN (M.). — Thèse Médecine, Strasbourg, 1934.
— *Colloque Singer Polignac* (Hermann, éd., Paris), 1938, p. 151.

KLEIN (M.) et MAYER (G.). — *C. R. Soc. Physiol. Biol. Arch. Physiol. Biol.*, 1942, 16, 125.
— *C. R. Soc. Physiol. Biol. Arch. Physiol. Biol.*, 1942, 16, 127.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1943, 17, 32.
— *C. R. Soc. Physiol. Biol. Arch. Biol.*, 1944, 18, 122.
— *C. R. Soc. Physiol. Arch. Physiol. Biol.*, 1944, 18, 169 et 170.
— *C. R. Soc. Physiol. Arch. Physiol. Biol.*, 1945, 14, 4 et 6.
— *C. R. Soc. Physiol. Arch. Physiol. Biol.*, 1945, 19, 4 et 6.

KLEIN (M.) et PARKES. — *Proc. Roy. Soc.*, B, 1937, 121, 575.

KNAUSS (H.). — *J. Physiol.*, 1926, 61, 383.
— *Arch. f. Gynäck.*, 1930, 141, 374 et 395.

KREHBIEL (R.-H.). — *Physiol. Zool.*, 1935, 10, 212.
— *Anat. Rec.*, 1941, 81, 43.
— *Anat. Rec.*, 1941, 81, 381.

KUNTZ (A.). — *M. J. Saint-Louis*, 1916, 23, 204.

LATASTE (F.). — *Recherches de Zooéthique*, 1 vol. (Vital, Raoul Lataste, Cadillac-sur-Garonne), 1887.

— *C. R. Soc. Biol.* (Mémoires), 1891, 43, 21; 1893, 45, 135.

LITTLEFORD (R.-A.) et GYSIN (H.-M.). — *Anat. Rec.*, 1944, 89, 507.

LOEB (L.). — *Zentralbl. f. All. Pathol*, 1907, 18, 563.
— *Am. J. Anat.*, 1923, 32, 305.

MARTIN (P.). — Thèse vétérinaire, Alfort, 1949.

MAYER (G.). — *Gynéc. et Obst.*, 1948, 47, 668.
— *Arch. Sc. Physiol.*, 1951, 5, 247.
— *C. R. Assoc. Anat.*, 1953.

MAYER (G.) et CANIVENC (R.). — *C. R. Soc. Biol*, 1950, 144, 410.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 100.

MAYER (G.) et KLEIN (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 1011.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 42, 697.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 1548.
— *Annales nutrition et alimentation*, 1948, 2, 113.
— *Annales nutrition et alimentation*, 1949, 3, 667.

MOSSMAN (H.-W.). — *A. J. Anat.*, 1926, 37, 433.
— *Comtr. Embryol. Carneg. Inst.*, 1937, 26, 129.

NICHOLAS (J.-S.). — *Anat. Rec.*, 1934, 38, 387.
— *Quart. Rev. Biol.*, 1947, 22, 179.
— *J. Exp. Zool.*, 1950, 113, 741.

ORTAVANT (R.), THIBAULT (Ch.) et WINTERBERGER. — *Annales d'Endocrinologie*, 1949, 170, 171.

PECKHAM (B.-M.) et GREENE (R.-R.). — *Endocrinology*, 1947, 41, 273.

PILLON (J.). — Thèse vétérinaire, Alfort, 1948.

PINCUS (G.) et KIRSCH (R.-E.). — *Am. J. Physiol.*, 1936, 115, 219.

PINCUS (G.). — *The egg of mammals* (Mc Millan C°, N.-Y.), 1936.
— *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1937, 5, 44.

REYNOLDS (S.-R.-M.). — *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1947, 53, 901.
— *Physiology of the uterus*, 1 vol., 611 pp. (P. Hœber, N.-Y.), 1949.

ROBSON (J.-M.). — *Recent Advances in Sex and Reproduction Physiology* (Churchill, London), 1934.
— *J. Physiol.*, 1934, 81, 372.
— *J. Physiol.*, 1937, 90, 125.

ROUBILLARD (J.) et DONOSO (S.). — *Bul. Sociedad Chinela Obst. Gynec.*, 1951, 16, 170.

RUTH (S.) et LLOID. — *Anat. Rec.*, 1951, 109, 431.

SALFELDER (K.) et LAMBERTZ (H.-J.). — *Geburtsh. h. Frauenh*, 1951, 11, 50.

SAWIER (Ch.), EVERETT (J.-W.) et MARKEE (J.-E.). — *Endocrinology*, 1949, 44, 218.

SCHAAB. — *Presse Méd.*, 1920, 28, 677.

SEGUY et VIMEUX (J.). — *Gynécologie et Obstétrique*, 1933, 27, 346.

SELYE (H.). — *Text book of endocrinology* (Montréal), 1948.

SLAUGHTER (T.-S.). — *J. Amer. Veter. Med. Ass.*, 1950, 116, 194.

SLONAKER (J.-R.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 1934, 108, 322.

SNELL (G.-D.). — *Biology of the laboratory mouse* (Philadelphie, Blakiston), 1941.

SNYDER (F.). — *Anat. Rec.*, 1936, 46. (Am. Ass. Anat.)

STOWELL (R.-F.). — *Anat. Rec.*, 1941, 81, 215.

SWINEHART. — *White Cherter Veterinary Med.*, 1938.

THIBAULT (C.), LAPLAUD (M.) et ORTAVANT (R.). — *C. R. Acad. Agric. Fr.*, 1948, 34, 151.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et PFEIFFER (C.-A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 356.

TURPEINEN (K.). — *In Essays in Biology in honor of M. H. Evans* (Univ. California Press), 1943, p. 561.

UMBAUCH (R.-E.). — *Found appl. res.* (San Antonio, Texas; Fert. Ster., U.S.A.), 1951, 2, 243.

VOKAER (R.). — *Arch. Biol.*, 1952, 63, 1.

VOTQUENNE (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 117, 1121.

WALLACE (C.-J.). — *Surg. Gyn. and Obst.*, 1917, 24, 578.

WALLON (D.) et ISIDOR (P.). — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1950, 26, 3994.

WEICHERT. — *C. R. Anat. Rec.*, 1942, 83, 511.

WISLOCKI (G.-B.) et BENETT (H.-S.). — *Am. J. Anat.*, 1943, 73, 335.

WISLOCKI (G.-B.) et SNYDER. — *Bull. of John Hopkins Hospital*, 1931, 49, 103.

ZABOLOTNY (S.). — *Urach. Gaz.*, 1928, 32, 725.